

30

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25. Oktober 2001 (25.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/79821 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: G01N 21/77, 21/55, 21/64
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03936
- (22) Internationales Anmeldedatum: 6. April 2001 (06.04.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 742/00 14. April 2000 (14.04.2000) CH
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): ZEPTOSENS AG [CH/CH]; Benkenstrasse 254, CH-4108 Witterswil (CH).
- (72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DUVENECK, Gert [DE/DE]; Ezmattenweg 34, 79189 Bad Krozingen (DE). BOPP, Martin [CH/CH]; Brunmattstrasse 5, CH-4053 Basel (CH). PAWLAK, Michael [DE/DE]; Andelsbachstrasse 5, 79725 Laufenburg (DE). EHRAT, Markus [CH/CH]; Im Brühl 6, CH-4312 Magden (CH). MAROWSKY, Gerd [DE/DE]; Mühlspielweg 19, 37077 Göttingen (DE).
- (74) Gemeinsamer Vertreter: ZEPTOSENS AG; Benkenstrasse 254, CH-4108 Witterswil (CH).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: GRID-WAVEGUIDE STRUCTURE FOR REINFORCING AN EXCITATION FIELD AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: GITTER-Wellenleiter-Struktur zur Verstärkung eines Anregungsfeldes und deren Verwendung



(57) Abstract: The invention relates to a variable embodiment of a grid-waveguide structure, based on a planar thin-layered waveguide provided with a first optically transparent layer (a) on a second optically transparent layer (b) having a lower refractive index than layer (a) and a modulated grid structure in said optically transparent layer (a). The invention is characterized in that the intensity of excitation light irradiated onto layer (a) at an angle of resonance for injection into layer (a) and inside layer (a) is amplified at least in the region of the grid structure (C) by at least a factor of 100 in comparison with the intensity of the excitation light on the surface of a substrate without any injection of the excitation light. The invention also relates to an optical system provided with an excitation light source and an inventive embodiment of a grid-waveguide structure, in addition to a method for amplifying the intensity of excitation light and to the use thereof in bioanalytical detection processes, in non-linear optics or in the telecommunications industry.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 01/79821 A1



MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft eine variable Ausführungsform einer Gitter-Wellenleiter-Struktur, basierend auf einem planaren Dünnschichtwellenleiter mit einer ersten optisch transparenten Schicht (a) auf einer zweiten optisch transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a) und einer in der optisch transparenten Schicht (a) modulierten Gitterstruktur (c), dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahnten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts. Die Erfindung betrifft auch ein optisches System mit einer Anregungslichtquelle und einer erfindungsgemäßen Ausführung einer Gitter-Wellenleiter-Struktur sowie ein Verfahren zur Verstärkung einer Anregungslichtintensität sowie dessen Verwendung in bioanalytischen Nachweisverfahren, in der nichtlinearen Optik oder in der Telekommunikation oder der Nachrichtentechnik.

Gitter-Wellenleiter-Struktur zur Verstärkung eines Anregungsfeldes und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft eine variable Ausführungsform einer Gitter-Wellenleiter-Struktur, basierend auf einem planaren Dünnschichtwellenleiter mit einer ersten optisch transparenten Schicht (a) auf einer zweiten optisch transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a) und einer in der optisch transparenten Schicht (a) modulierten Gitterstruktur (c), dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts. Die Erfindung betrifft auch ein optisches System mit einer Anregungslichtquelle und einer erfindungsgemässen Ausführung einer Gitter-Wellenleiter-Struktur sowie ein Verfahren zur Verstärkung einer Anregungslichtintensität sowie dessen Verwendung in bioanalytischen Nachweisverfahren, in der nichtlinearen Optik oder in der Telekommunikation oder der Nachrichtentechnik.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von optischen Strukturen und einfach durchführbaren optischen Verfahren, um im Nahfeld der Gitter-Wellenleiter-Struktur, d.h. auf dieser Struktur oder in einem Abstand von weniger als etwa 200 nm, eine sehr hohe Verstärkung eines Anregungslichtfeldes zu erzielen.

Die Verwendung von Gittern als diffraktive Komponenten in der Optik ist in einer Vielzahl von Arbeiten beschrieben und in darauf basierenden technischen Komponenten umgesetzt worden. Beispielsweise beruhen die wohlbekannten Gittermonochromatoren, als Bestandteil von Spektrometern, auf der wellenlängenabhängigen Umlenkung eines eingestrahlten polychromatischen Lichtbündels in unterschiedliche Raumrichtungen. In der modernen Optik haben Gitterstrukturen verstärkten Einsatz gefunden, seit die Techniken zur Herstellung hochpräziser Gitter, insbesondere auch mit sehr kurzer Periode, beispielsweise von deutlich weniger als 400 nm, immer mehr verbessert wurden. Beispiele von Anwendungsgebieten sind

die integrierte Optik, Quantenelektronik, Telekommunikation mit optischer Nachrichtenübertragung, beispielsweise für optische Schalter oder Verteiler, etc. Von besonderem Interesse sind dabei Gitterstrukturen in Kombination mit dielektrischen Wellenleitern oder Metallen, mit denen Anomalien in der Diffraktion oder im Reflexionsverhalten erzeugt werden können. Bereits Wood beschrieb 1902 die Beobachtung eines ungewöhnlichen Reflexionsverhaltens (R. W. Wood, "On a remarkable case of uneven distribution of light in a diffraction grating spectrum", Phil. Mag. Vol. 4 (1902) 396 – 402), und Hessel und Oliner erklärten diese Anomalien durch die Erzeugung von Oberflächenwellen in metallischen Gitterstrukturen (A. Hessel and A. A. Oliner, "A new theory of Wood's anomalies", Appl. Optics vol. 4 (1965) 1275 – 1297).

Insbesondere kann bei geeigneter Wahl der Parameter (beispielsweise Gitterperiode und Gittertiefe, Dicke der optisch transparenten Schicht (a) eines optischen Wellenleiters sowie dessen Brechungsindex und Brechungsindices der daran angrenzenden Medien) im Falle eines optischen Wellenleiters ein nahezu vollständiges Verschwinden des transmittierten Lichtes und ein Anstieg des in Richtung der Reflexion ausgesandten Lichtanteils auf nahezu 100 % beobachtet werden. Die physikalischen Bedingungen für das Verschwinden des Transmissionslichts und das gleichzeitige Auftreten einer aussergewöhnlichen "Reflexion" (als Summe aus dem regulären Anteil der Reflexion, entsprechend den Strahlungsgesetzen, und dem über die Gitterstruktur ausgekoppelten Licht) werden beispielsweise in D. Rosenblatt et al., "Resonant Grating Waveguide Structures", IEEE Journal of Quantum Electronics, Vol. 33 (1997) 2038 – 2059, beschrieben und erklärt. In all diesen Arbeiten werden aber jeweils nur die Anteile des im Fernfeld der Gitterstruktur verfügbaren und beobachteten transmittierten oder reflektierten Lichts beschrieben und mit physikalischen Modellen erklärt. Es finden sich keinerlei Hinweise auf die Verteilung der elektromagnetischen Feldstärke oder Intensität an der Oberfläche der Struktur.

Auf der anderen Seite besteht beispielsweise in der biochemischen Analytik ein hoher Bedarf nach Anordnungen und Methoden, mit denen, unter Verwendung von auf einer Oberfläche immobilisierten biochemischen oder biologischen oder synthetischen Erkennungselementen, ein in einer zugeführten Probe befindlicher Analyt mit hoher Selektivität und Empfindlichkeit nachgewiesen werden kann. Viele bekannte Nachweismethoden stützen sich dabei auf die Bestimmung einer oder mehrerer Lumineszenzen in Anwesenheit des Analyten.

Mit dem Begriff "Lumineszenz" wird dabei in dieser Anmeldung die spontane Emission von Photonen im ultravioletten bis infraroten Bereich nach optischer oder nichtoptischer, wie beispielsweise elektrischer oder chemischer oder biochemischer oder thermischer Anregung, bezeichnet. Beispielsweise sind Chemilumineszenz, Biolumineszenz, Elektrolumineszenz und insbesondere Fluoreszenz und Phosphoreszenz unter dem Begriff "Lumineszenz" mit eingeschlossen.

Der Begriff "optische Transparenz eines Materials" wird im folgenden in dem Sinne verwendet, dass die Transparenz dieses Materials bei mindestens einer Anregungswellenlänge gefordert wird. Bei einer längeren oder kürzeren Wellenlänge kann dieses Material auch absorbierend sein.

Mittels hochbrechender Dünnschichtwellenleiter, basierend auf einem nur einige hundert Nanometer dünnen wellenleitenden Film auf einem transparenten Trägermaterial, konnte in den letzten Jahren die Empfindlichkeit deutlich gesteigert werden. Beispielsweise wird in der WO 95/33197 eine Methode beschrieben, in der das Anregungslicht über ein Reliefgitter als diffraktives optisches Element in den wellenleitenden Film eingekoppelt wird. Die Oberfläche der Sensorplattform wird mit einer den Analyten enthaltenden Probe in Kontakt gebracht, und die isotrop abgestrahlte Lumineszenz in der Eindringtiefe des evaneszenten Feldes befindlicher lumineszenzfähiger Substanzen wird mittels geeigneter Messvorrichtungen, wie zum Beispiel Photodioden, Photomultiplier oder CCD-Kameras, gemessen. Es ist auch möglich, den in den Wellenleiter rückgekoppelten Anteil der evaneszent angeregten Strahlung über ein diffraktives optisches Element, zum Beispiel ein Gitter, auszukoppeln und zu messen. Diese Methode ist zum Beispiel in der WO 95/33198 beschrieben.

Die Begriffe "evaneszentes Feld" und "Nahfeld" werden nachfolgend synonym verwendet.

Ein Nachteil aller oben im Stand der Technik, insbesondere in der WO 95/33197 und WO 95/33198 beschriebenen Verfahren zur Detektion evaneszent angeregter Lumineszenz liegt darin, dass auf der als homogener Film ausgebildeten wellenleitenden Schicht der Sensorplattform jeweils nur eine Probe analysiert werden kann. Um weitere Messungen auf derselben Sensorplattform durchführen zu können, sind fortlaufend aufwendige Wasch- bzw.

Reinigungsschritte notwendig. Dieses gilt insbesondere, wenn ein von der ersten Messung verschiedener Analyt detektiert werden soll. Im Falle eines Immunoassays bedeutet dieses im allgemeinen, dass die gesamte immobilisierte Schicht auf der Sensorplattform ausgetauscht oder gleich eine neue Sensorplattform als Ganzes verwendet werden muss.

Es besteht daher zugleich das Bedürfnis, ein Verfahren zu entwickeln, welches es erlaubt, parallel, das heisst gleichzeitig oder direkt hintereinander ohne zusätzliche Reinigungsschritte, mehrere Proben zu analysieren.

Zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Durchführung von ausschliesslich lumineszenzbasierenden Mehrfachmessungen mit im wesentlichen monomodalen, planaren anorganischen Wellenleitern sind, z. B. in der WO 96/35940, Vorrichtungen (Arrays) bekannt geworden, in denen auf einer Sensorplattform wenigstens zwei getrennte wellenleitende Bereiche angeordnet sind, die getrennt mit Anregungslicht bestrahlt werden. Die Aufteilung der Sensorplattform in getrennte wellenleitende Bereiche hat allerdings nachteilig zur Folge, dass der Platzbedarf für diskrete Messbereiche, in diskreten wellenleitenden Bereichen auf der gemeinsamen Sensorplattform relativ gross ist und daher wieder nur eine verhältnismässige geringe Dichte unterschiedlicher Messfelder (oder sogenannter "features") erreicht werden kann.

Es besteht daher ausserdem der Bedarf nach einer Vergrösserung der Feature-Dichte bzw. nach einer Verkleinerung der erforderlichen Fläche pro Messbereich.

Basierend auf einfachen Glas- oder Mikroskop-Plättchen, ohne zusätzliche wellenleitende Schichten, sind Arrays mit einer sehr hohen Feature-Dichte bekannt. Beispielsweise werden in der US 5445934 (Affymax Technologies) Arrays von Oligonukleotiden mit einer Dichte von mehr als 1000 Features pro Quadratzentimeter beschrieben und beansprucht. Die Anregung und das Auslesen solcher Arrays beruht auf klassischen optischen Anordnungen und Methoden. Es kann das ganze Array gleichzeitig mit einem aufgeweiteten Anregungslichtbündel beleuchtet werden, was jedoch zu einer relativ geringen Empfindlichkeit führt, da die Anregung nicht auf die wechselwirkende Oberfläche beschränkt ist und da ausserdem der Streulichtanteil relativ gross ist und Streulicht oder Untergrundfluoreszenzlicht aus dem Glassubstrat auch in den Bereichen erzeugt wird, in denen sich keine zur Bindung des Analyten immobilisierten Oligonukleotide befinden. Um die Anregungsintensitäten zu erhöhen und die Empfindlichkeit

bei der Detektion zu verbessern, werden vielfach konfokale Messanordnungen eingesetzt und die verschiedenen Features sequentiell mittels "Scannen" ausgelesen. Dieses hat jedoch einen grösseren Zeitaufwand zum Auslesen eines grossen Arrays und einen relativ komplexen optischen Aufbau zur Folge.

Es besteht daher das Bedürfnis nach einer Ausgestaltung der Sensorplattform und nach einer optischen Messanordnung, womit eine ebenso hohe oder sogar noch höhere Empfindlichkeit erzielt werden kann, als diese mit Sensorplattformen basierend auf Dünnschichtwellenleitern erreicht wurde, und mit der zugleich die Messfläche pro Feature minimiert werden kann.

In einer co-pendenden Anmeldung (PCT/EP 00/04869) wird eine Sensorplattform mit einem Schichtwellenleiter, umfassend eine optisch transparente Schicht (a) auf einer zweiten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a) und einer in der optisch transparenten Schicht (a) modulierten Gitterstruktur (c) mit darauf erzeugten Messbereichen beschrieben. Dabei kann durch geeignete Wahl der Parameter, insbesondere der Gittertiefe, nach Einkopplung von Anregungslicht zu den Messbereichen und damit verbundener Lumineszenzanregung im Nahfeld der Schicht (a) das in die Schicht (a) rückgekoppelte Lumineszenzlicht über kürzeste Strecken, d.h. wenige hundert Mikrometer, vollständig ausgekoppelt und damit an einer weiteren Ausbreitung in der wellenleitenden Schicht (a) gehindert werden.

Durch diese Anordnung ist es möglich, einen hochempfindlichen gleichzeitigen Nachweis einer Vielzahl von Analyten auf sehr engem Raum durchzuführen. Durch Optimierung der Strahlengänge und Ausblenden von Reflexionen oder Streulicht kann die Empfindlichkeit weiter gesteigert werden, jedoch bleiben schliesslich die Untergrundsignale und das damit verbundene Rauschen des Untergrunds limitierend. Dieses ist unter anderem dadurch bedingt, dass bei den meisten verwendeten Lumineszenzfarbstoffen der spektrale Abstand zwischen Anregungs- und Emissionswellenlänge (Stokes-Shift) relativ gering ist, typischerweise zwischen 20 nm und 50 nm. Zwar sind einige Lumineszenzfarbstoffe bekannt, welche einen grossen Stokes-Shift, bis etwa 300 nm, aufweisen, wie beispielsweise einige Lanthanid-Komplexe. Diese besitzen nachteilig jedoch im allgemeinen eine relativ niedrige Quantenausbeute und / oder Photostabilität.

Ausserdem ist bei den bekannten Anordnungen basierend auf hochbrechenden Dünnschichtwellenleitern, beispielsweise basierend auf wellenleitenden Schichten aus Ta_2O_5 oder TiO_2 , mit herkömmlicher Anregung nachteilig, dass die Ausbreitungsverluste dieser Wellenleiter, ebenso wie auch die Eigenfluoreszenz dieser Dünnschichtwellenleiter (beispielsweise durch Spuren von fluoreszenten Verunreinigungen in der Schicht (b)), bei kurzen Anregungswellenlängen drastisch ansteigen. So ist hier kurzwellige Anregung bei etwa 450 nm bis 500 nm limitiert. Es wäre jedoch eine Anordnung wünschenswert, mit der Fluorophore auch bei kürzeren Wellenlängen angeregt werden und ihre Lumineszenzen mit einem möglichst niedrigen oder bestenfalls sogar ohne Untergrund detektiert werden können.

Seit kurzem sind Methoden bekannt geworden, welche eine nahezu hintergrundfreie Lumineszenzdetektion erlauben und auf 2-Photonen-Anregung beruhen. Eine 2-Photonen-Anregung erfordert jedoch extrem hohe Feldstärken bzw. Intensitäten des Anregungslichts. Diese erreicht man in den beschriebenen Anordnungen mit leistungsstarken PulsLasern extrem kurzer Pulslängen (typischerweise von Femtosekunden). Diese optischen Anordnungen sind jedoch mit sehr hohen Systemkosten verbunden und stellen hohe Anforderungen an die fachliche Qualifikation des Benutzers. Sie sind daher für routinemässigere Anwendungen, ausserhalb des Forschungsbereichs, nicht geeignet. Beispielsweise wird in einer sehr frühem Arbeit, in der US 3572941 aus dem Jahre 1967, zur Entwicklung von Anordnungen für 3-dimensionale Bildwiedergabe und -speicherung, beschrieben, dass beispielsweise zur (permanenten) Änderung der optischen Dichte eines Speichermediums, z. B. eines Einkristalles, beispielsweise CaF_2 dotiert mit La, Anregungsintensitätsdichten in der Grössenordnung von mindestens 20 MW/cm^2 erforderlich sind. Solche Intensitätsdichten sind beispielsweise mit gepulsten Hochleistungslasern in konfokalen mikroskopischen Anordnungen erreicht und beschrieben worden, wie zum Beispiel in der US 5034613 mit einem Laserfokusedurchmesser von weniger als einem Mikrometer in der Fokusebene des Mikroskops. Die Ausmessung einer ausgedehnten Fläche mittels Scannens erfordert jedoch wiederum neben dem grossen instrumentellen Aufwand nachteilig auch einen hohen Zeitaufwand.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass bei geeigneter Wahl der physikalischen Parameter einer Gitter-Wellenleiterstruktur und Einstrahlung eines Anregungslichts bei Annäherung an den Resonanzwinkel zur Einkopplung des Anregungslichts in die wellenleitende Schicht (a) der Struktur eine Verstärkung der Anregungsintensität im Nahfeld dieser Struktur, d. h. in einem

Abstand von weniger als 200 nm, um mehr als drei Zehnerpotenzen erreicht werden kann. Innerhalb der wellenleitenden Schicht (a) ergibt sich sogar ein noch grösserer Verstärkungsfaktor.

Durch diese Feldverstärkung mithilfe der erfindungsgemässen Struktur kann ohne grösseren technischen Aufwand beispielsweise die notwendige Feldstärke für eine 2-Photonen-Anregung im Nahfeld der Struktur überraschenderweise erreicht werden.

Aufgrund der mit relativ geringem Aufwand erreichbaren sehr hohen, oberflächengebundenen Anregungslichtintensitäten, die aufgrund der sehr hohen Verstärkungsfaktoren selbst für vergleichsweise niedrige eingestrahlte Anregungsintensitäten erreicht werden können, eignen sich erfindungsgemässe Gitter-Wellenleiter-Strukturen für den Einsatz in einer Vielzahl verschiedener technischer Gebiete. Neben der besprochenen Bestimmung der Bindung eines Analyten an auf einer Oberfläche immobilisierte Erkennungselemente in der Bioanalytik stellt beispielsweise die Kommunikationstechnik ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet dar. Im Zuge der immer höheren Anforderungen an die Schnelligkeit der Datenübertragung, des Vernetzungsgrades der Systeme und den Umfang der zu übertragenden Datenmengen kommt der Signalübertragung auf optischem Wege eine immer grössere Rolle zu. Insbesondere besteht hier ein hohes Bedürfnis, auf optischem Wege übertragene Daten auch optisch schalten zu können. Gegenwärtig genutzte Systeme müssen die optischen Signale zunächst in elektrische Signale umwandeln. Die elektrischen Signale werden dann elektrisch geschaltet, und anschließend wieder in optische Signale umgewandelt. Dieses erfordert einen hohen technischen Aufwand und ist zugleich mit deutlichen Einbussen in der Geschwindigkeit der Datenübermittlung verbunden.

Erste Vorschläge zum rein optischen Schalten von Daten sind in verschiedenen wissenschaftlichen Veröffentlichungen gemacht worden. Hierbei wird ein Wellenleiter aus einem Material mit hoher Nichtlinearität dritter Ordnung verwendet. Zu solchen Materialien mit hohen Nichtlinearitäten dritter Ordnung zählen vor allem Polymere, beispielsweise Polydiacetylen ($n = 1.58$), Polytoluensulfonat ($n = 1.88$) und Polyphenylenvinyl ($n = 2.0$). Ein solches Material zeichnet sich dadurch aus, dass sich sein Brechungsindex in Gegenwart hoher elektromagnetischer Feldstärken ändert. Im Wellenleiter ist ein Gitter in Form eines „Bragg-Gratings“ strukturiert. Dieses zeichnet sich dadurch aus, dass es für bestimmte

Wellenlängen eines im Wellenleiter geführten Lichts reflektierend und für andere transmittierend ist. Zur Verwendung als optische Schalter sind die genannten Wellenleiter und darin befindlichen Gitter so ausgelegt, dass im unbeeinflussten Fall ein aus einem unstrukturierten Bereich des Wellenleiters kommendes, geführtes optisches Signal (Lichtpuls) von der Gitterstruktur transmittiert wird, d.h. in Ausbreitungsrichtung durch die Gitterstruktur hindurch weitergeführt wird. Trifft jedoch zeitgleich mit dem Signalpuls ein zweiter Puls sehr hoher Intensität, als sogenannter „Schaltpuls“, auf das Bragg-Gitter, so verändern sich aufgrund der Nichtlinearität dritter Ordnung die optischen Eigenschaften dieser Gitterstruktur derart, dass der Signalpuls reflektiert wird (siehe z. B. C. M. de Sterke und J. E. Sipe, „Switching dynamics of finite periodic nonlinear media: A numerical study“, Phys. Rev. A, Vol. 42, No. 5, 2858-2869 (1990) und N. D. Sankey et al. „All-optical switching in a nonlinear periodic-waveguide structure“, Appl. Phys. Lett. 60(12), 1427-1429, (1992)).

Bei diesen beschriebenen Methoden wird der Schaltpuls im gleichen Wellenleiter wie der Signalpuls geführt und muss daher über eine zusätzliche Vorrichtung ein- und ausgekoppelt werden.

Mittels einer Ausführungsform der erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur mit einem Bragg-Grating als Gitterstruktur (c) und einem Material mit hoher Nichtlinearität dritter Ordnung für die optisch transparente, wellenleitende Schicht (a) kann demgegenüber überraschenderweise der Schalteffekt aufgrund der starken Erhöhung der Feldstärke auch im Wellenleiter (a) im Resonanzfall schon bei deutlich niedrigeren Intensitäten des Schaltpulses erzielt werden. Zusätzlich bietet diese erfindungsgemässe neue Ausführung eines optischen Schalters den Vorteil, dass ein zusätzliches Einkoppeln, Führung im Wellenleiter und anschliessendes Auskoppeln des Schaltpulses an einem anderen Ort auf der Struktur entfällt.

Erster Gegenstand der Erfindung ist eine Gitter-Wellenleiter-Struktur, umfassend einen planaren Dünnschicht-Wellenleiter, mit einer bei mindestens einer Anregungswellenlängen transparenten Schicht (a) auf einer bei mindestens dieser Anregungswellenlänge ebenfalls transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a) und mindestens einer in Schicht (a) modulierten Gitterstruktur (c), dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der

Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

Die wesentlichsten Parameter für die Gestaltung der Gitter-Wellenleiter-Struktur, um einen möglichst grossen Verstärkungseffekt zu erzielen, sind dabei die Tiefe der Gitterstruktur (c) sowie der Brechungsindex der optischen Schicht (a) und deren Dicke. Durch eine Optimierung dieser Parameter ist es möglich, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 1 000 oder 10 000 oder sogar 100 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

Diese hohe Verstärkung einer eingestrahlten Anregungslichtintensität mittels einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur führt dazu, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) ausreichend hoch ist, um ein auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliches Molekül mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.

Im Gegensatz zu bekannten Anordnungen zur Erzeugung ausreichend hoher Anregungsintensitäten für eine 2-Photonen-Anregung, welche im allgemeinen die Fokussierung des anregenden Laserlichts auf einen Durchmesser von wenigen Mikrometern erfordern, ist es mit der erfindungsgemässen Struktur möglich, die erforderlichen Intensitätsdichten grossflächig, das heisst auf einer Fläche in der Grössenordnung mehrerer Quadratmillimeter bis Quadratzentimeter, zu erzielen. Es wird daher eine solche Gitter-Wellenleiter-Struktur bevorzugt, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) gleichzeitig auf einer Fläche von mindestens 1 mm² auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliche Moleküle mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.

Die sehr grosse Anregungsintensität, insbesondere zur Ermöglichung einer 2-Photonen-Anregung, ist für eine Vielzahl verschiedener Anwendungen nützlich, beispielsweise in der

Biosensorik, wie später genauer ausgeführt, aber auch in der Nachrichten- und (Tele-)Kommunikationstechnik für eine schnelle Signalübertragung. Insbesondere für eine Anwendung auf den letztgenannten Gebieten wird es bevorzugt, dass die Gitter-Wellenleiter-Struktur Vorrichtungen für eine Signalübertragung auf eine benachbarte Gitter-Wellenleiter-Struktur umfasst. Dieses kann dadurch realisiert werden, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mittels Auskopplung über eine Gitterstruktur (c) auf eine benachbarte Gitter-Wellenleiter-Struktur übertragen wird.

Eine Signalübertragung kann jedoch auch innerhalb der Gitter-Wellenleiter-Struktur, das heisst in der Schicht (a) erfolgen. Dazu wird bevorzugt, dass die Struktur gleichförmige, unmodulierte Bereiche der Schicht (a) umfasst, welche vorzugsweise in Ausbreitungsrichtung des über eine Gitterstruktur (c) eingekoppelten und in der Schicht (a) geführten Anregungslichts angeordnet sind. Insbesondere kann die Struktur so gestaltet sein, dass sie eine Vielzahl von Gitterstrukturen (c) gleicher oder unterschiedlicher Periode mit optional daran anschliessenden gleichförmigen, unmodulierten Bereichen der Schicht (a) auf einem gemeinsamen, durchgehenden Substrat umfasst. Dadurch ist es auch möglich, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mindestens teilweise in die Schicht (a) einkoppelt und durch Leitung in der Schicht (a) zu benachbarten Bereichen auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur geführt wird.

Für Anwendungen in der Kommunikationstechnologie wird eine solche Ausführungsform der erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur bevorzugt, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) ausreichend hoch ist zum Schalten der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) für ein in der Schicht (a) geführtes Lichtsignal. Der Schalteffekt beruht darauf, dass die hohe Lichtintensität und Feldstärke, in diesem Falle innerhalb der Schicht (a), dazu ausreichen, um die Transmissionseigenschaften einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur, welche in diesem Fall als "Bragg-Grating" mit den dafür charakteristischen, vorangehend genannten Eigenschaften ausgebildet ist, zu verändern. Ein besonderer Vorteil einer solchen erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur ist, dass die Schaltung der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) mittels eines von ausserhalb der Schicht (a) auf besagte Gitterstruktur eingestrahlten Anregungslichts möglich ist.

Die Schaltfunktion der erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur wird bevorzugt dadurch ermöglicht, dass besagte Gitterstruktur (c) als "Bragg-Grating" ausgebildet ist und die Schaltfunktion auf dem Wechsel der Gitterfunktion von Transmission in Reflexion eines in der Schicht (a) geführten Lichtsignals aufgrund einer durch die verstärkte Anregungslichtintensität in der Schicht (a) im Bereich der Gitterstruktur hervorgerufenen Änderung des optischen Brechungsindexes beruht.

Für bestimmte Anwendungen ist es wünschenswert, gleichzeitig oder sequentiell Anregungslicht unterschiedlicher Wellenlänge für dieselbe Gitter-Wellenleiter-Struktur zu verwenden. Dann kann es von Vorteil sein, wenn diese eine Überlagerung von 2 oder mehreren Gitterstrukturen unterschiedlicher Periodizität mit zueinander paralleler oder nicht paralleler, vorzugsweise nicht paralleler Ausrichtung der Gitterlinien umfasst, welche der Einkopplung von Anregungslicht unterschiedlicher Wellenlänge dient, wobei im Falle von 2 überlagerten Gitterstrukturen deren Gitterlinien vorzugsweise senkrecht zueinander ausgerichtet sind.

Die Höhe der Ausbreitungsverluste eines in einer optisch wellenleitenden Schicht (a) geführten Modes wird in hohem Masse von der Oberflächenrauigkeit einer darunter liegenden Trägerschicht sowie von Absorption durch möglicherweise in dieser Trägerschicht vorhandene Chromophoren bestimmt, was zusätzlich das Risiko der Anregung von für viele Anwendungen unerwünschter Lumineszenz in dieser Trägerschicht, durch Eindringen des evaneszenten Feldes des in der Schicht (a) geführten Modes, in sich birgt. Weiterhin kann es zum Auftreten thermischer Spannungen infolge unterschiedlicher thermischer Ausdehnungskoeffizienten der optisch transparenten Schichten (a) und (b) kommen. Im Falle einer chemisch empfindlichen optisch transparenten Schicht (b), sofern sie beispielsweise aus einem transparenten thermoplastischen Kunststoff besteht, ist es wünschenswert, ein Eindringen von Lösungsmitteln, welche die Schicht (b) angreifen könnten, durch eventuell in der optisch transparenten Schicht (a) vorhandene Mikroporen zu verhindern.

Daher ist es von Vorteil, wenn sich zwischen den optisch transparenten Schichten (a) und (b) und in Kontakt mit Schicht (a) eine weitere optisch transparente Schicht (b') mit niedrigerem Brechungsindex als dem der Schicht (a) und einer Stärke von 5 nm – 10 000 nm, vorzugsweise von 10 nm - 1000 nm, befindet. Durch die Einführung dieser Zwischenschicht können eine Vielzahl von Aufgaben erfüllt werden: Verringerung der Oberflächenrauigkeit unter der

Schicht (a), Verminderung des Eindringens des evaneszenten Feldes von in Schicht (a) geführtem Licht in die eine oder mehrere darunter liegende Schichten, Verbesserung der Haftung der Schicht (a) auf der einen oder mehreren darunter liegenden Schichten, Verminderung von thermisch hervorgerufenen Spannungen innerhalb der Gitter-Wellenleiter-Struktur, chemische Isolation der optisch transparenten Schicht (a) von darunter liegenden Schichten mittels Abdichten von Mikroporen in der Schicht (a) gegen darunter liegende Schichten.

Die Gitterstruktur (c) der erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur kann ein diffraktives Gitter mit einer einheitlichen Periode oder ein multidiffraktives Gitter sein. Es ist auch möglich, dass die Gitterstruktur (c) eine senkrecht oder parallel zur Ausbreitungsrichtung des in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelten Anregungslichts räumlich variierende Periodizität aufweist.

Es wird bevorzugt, dass das Material der zweiten optisch transparenten Schicht (b) der erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur aus Glas, Quarz oder einem transparenten thermoplastischen oder spritzbaren Kunststoff, beispielsweise aus der Gruppe besteht, die von Polycarbonat, Polyimid oder Polymethylmethacrylat gebildet wird. Weitere Beispiele geeigneter Kunststoffe sind Polystyrol, Polyethylen, Polyethylen-Terephthalat, Polypropylen oder Polyurethan und deren Derivate.

Es wird weiterhin bevorzugt, dass der Brechungsindex der ersten optisch transparenten Schicht (a) grösser als 1.8 ist. Für die optische Schicht (a) sind eine Vielzahl von Materialien geeignet. Ohne Einschränkung der Allgemeinheit wird bevorzugt, dass die erste optisch transparente Schicht (a) ein Material aus der Gruppe von TiO_2 , ZnO , Nb_2O_5 , Ta_2O_5 , HfO_2 , oder ZrO_2 , besonders bevorzugt aus TiO_2 oder Nb_2O_5 oder Ta_2O_5 , oder einem Material mit einer hohen Nichtlinearität des Brechungsindex dritter Ordnung, wie beispielsweise Polydiacetylen, Polytoluensulfonat oder Polyphenylvinyl, umfasst.

Neben dem Brechungsindex der wellenleitenden optisch transparenten Schicht (a) ist deren Dicke der zweite massgebliche Parameter zur Erzeugung eines möglichst starken evaneszenten Feldes an deren Grenzflächen zu benachbarten Schichten mit niedrigerem Brechungsindex sowie einer möglichst hohen Energiedichte innerhalb der Schicht (a). Dabei nimmt die Stärke

des evaneszenten Feldes mit abnehmender Dicke der wellenleitenden Schicht (a) zu, solange die Schichtdicke ausreicht, um mindestens einen Mode der Anregungswellenlänge zu führen. Dabei ist die minimale "Cut-off"-Schichtdicke zur Führung eines Modes abhängig von der Wellenlänge dieses Modes. Sie ist für längerwelliges Licht grösser als für kurzwelliges Licht. Mit Annäherung an die "Cut-off"-Schichtdicke nehmen allerdings auch ungewünschte Ausbreitungsverluste stark zu, was die Auswahl der bevorzugten Schichtdicke zusätzlich nach unten begrenzt. Bevorzugt sind solche Schichtdicken der optisch transparenten Schicht (a), welche nur die Führung von 1 bis 3 Moden einer vorgegebenen Anregungswellenlänge ermöglichen, ganz besonders bevorzugt sind Schichtdicken, welche zu monomodalen Wellenleitern für diese Anregungswellenlänge führen. Dabei ist klar, dass sich der diskrete Modencharakter des geführten Lichts nur auf die transversalen Moden bezieht.

Diese Anforderungen führen dazu, dass vorteilhaft das Produkt aus der Dicke der Schicht (a) und ihrem Brechungsindex ein Zehntel bis ein Ganzes, bevorzugt ein Drittel bis zwei Drittel, der Anregungswellenlänge eines in die Schicht (a) einzukoppelnden Anregungslichts beträgt.

Bei vorgegebenen Brechungsindices der wellenleitenden, optisch transparenten Schicht (a) und der benachbarten Schichten ist der Resonanzwinkel für die Einkopplung des Anregungslichts entsprechend der oben genannten Resonanzbedingung abhängig von der einzukoppelnden Beugungsordnung, der Anregungswellenlänge sowie der Gitterperiode. Zum Erreichen einer hohen Einkoppleffizienz ist die Einkopplung der ersten Beugungsordnung vorteilhaft. Neben der Höhe der Beugungsordnung ist für die Höhe der Einkoppleffizienz die Gittertiefe massgeblich. Prinzipiell vergrössert sich die Koppleffizienz mit steigender Gittertiefe. Da der Prozess der Auskopplung völlig reziprok zur Einkopplung erfolgt, erhöht sich jedoch zugleich auch die Auskoppleffizienz, so dass es beispielsweise zur Anregung von Lumineszenz in einem auf der Gitterstruktur (c) angeordneten oder an diese angrenzenden Messbereich (d) (gemäss nachfolgender Definition), in Abhängigkeit von der Geometrie der Messbereiche und der eingestrahnten Anregungslichtbündel, ein Optimum gibt. Aufgrund dieser Randbedingungen ist es von Vorteil, wenn das Gitter (c) eine Periode von 200 nm – 1000 nm aufweist und die Modulationstiefe des Gitters (c) 3 bis 100 nm, bevorzugt 10 bis 30 nm beträgt.

Weiterhin wird bevorzugt, dass das Verhältnis von Modulationstiefe zur Dicke der ersten optisch transparenten Schicht (a) gleich oder kleiner als 0,2 ist.

Dabei kann die Gitterstruktur (c) ein Reliefgitter mit Rechteck-, Dreieck- oder halbkreisförmigem Profil oder ein Phasen- oder Volumengitter mit einer periodischen Modulation des Brechungsindex in der im wesentlichen planaren optisch transparenten Schicht (a) sein.

Weiterhin kann es von Vorteil sein, wenn auf der Gitter-Wellenleiter-Struktur optisch oder mechanisch erkennbare Markierungen zur Erleichterung der Justierung in einem optischen System und / oder zur Verbindung mit Probenbehältnissen als Teil eines analytischen Systems aufgebracht sind.

Die erfindungsgemässe Gitter-Wellenleiter-Struktur eignet sich insbesondere für den Einsatz in der biochemischen Analytik, zum hochempfindlichen Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer oder mehreren zugeführten Proben. Die nachfolgende Gruppe von Bevorzungen ist besonders auf dieses Einsatzgebiet ausgerichtet. Für diese Anwendungen werden biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zur Erkennung und Bindung nachzuweisender Analyten auf der Gitter-Wellenleiter-Struktur immobilisiert. Dieses kann grossflächig, eventuell über der gesamten Struktur, oder in diskreten sogenannten Messbereichen geschehen.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung sollen räumlich getrennte Messbereiche (d) durch die Fläche definiert werden, die dort immobilisierte biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente zur Erkennung eines oder mehrerer Analyten aus einer flüssigen Probe einnehmen. Diese Flächen können dabei eine beliebige Geometrie, beispielsweise die Form von Punkten, Kreisen, Rechtecken, Dreiecken, Ellipsen oder Linien, haben. Es ist möglich, dass in einer 2-dimensionalen Anordnung bis zu 1 000 000 Messbereiche auf einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur angeordnet sind, wobei ein einzelner Messbereich beispielsweise eine Fläche von 0.001 mm^2 – 6 mm^2 einnehmen kann. Innerhalb eines einzelnen Messbereichs können gleichartige Erkennungselemente für Erkennung und Bindung bzw. Nachweis eines einzelnen Analyten auf diesem Messbereich, oder auch unterschiedliche Erkennungselemente, zur Erkennung verschiedener Analyten, immobilisiert sein. Es können als Erkennungselemente auch solche Verbindungen verwendet werden, welche

mehrere (d.h. zwei oder mehr) unterschiedliche Bereiche oder Abschnitte aufweisen, an welche unterschiedliche Analyten binden können.

Beispielsweise im Falle eines planaren optischen Dünnschichtwellenleiters mit einer oder mehreren Gitterstrukturen (c) zur Einkopplung von Anregungslicht als Wellenleiter-Struktur können die Messbereiche auf einer solchen Gitterstruktur oder auf einem gleichförmigen, unmodulierten Bereich, in Ausbreitungsrichtung des geführten Anregungslichts nachfolgend auf eine solche Gitterstruktur, angeordnet sein.

Um gleichzeitig mehrere Analyten in einer Probe nachzuweisen, kann es von Vorteil sein, zwei oder mehrere räumlich getrennte Messbereiche jeweils zu Segmenten auf der Gitter-Wellenleiter-Struktur zusammenzufassen. Verschiedene Segmente können durch Gitterstrukturen (c) oder durch andere auf der Gitter-Wellenleiter-Struktur erzeugte Unterteilungen, beispielsweise absorbierende Streifen eines aufgetragenen Pigments oder die Zwischenwände von Strukturen zur Erzeugung von Probenbehältnissen mit der Gitter-Wellenleiter-Struktur als Grundfläche, insbesondere optisch voneinander getrennt sein, wenn ein Übersprechen von in benachbarten Segmenten erzeugtem und in die Schicht (a) rückgekoppeltem Lumineszenzlicht verhindert werden soll. Zusätzlich können verschiedene Segmente durch eine aufgetragene Berandung, welche zur fluidischen Abdichtung gegen Nachbarbereiche und / oder zu einer weiteren Verminderung optischen Übersprechens zwischen benachbarten Segmenten beiträgt, gegeneinander abgegrenzt werden.

Es gibt eine Vielzahl von Methoden zur Aufbringung der biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen auf die optisch transparente Schicht (a). Beispielsweise kann dieses durch physikalische Adsorption bzw. durch elektrostatische Wechselwirkung erfolgen. Die Orientierung der Erkennungselemente ist dann im allgemeinen statistisch. Ausserdem besteht die Gefahr, dass bei unterschiedlicher Zusammensetzung der den Analyten enthaltenden Probe oder der im Nachweisverfahren eingesetzten Reagentien ein Teil der immobilisierten Erkennungselemente fortgespült wird. Daher kann es von Vorteil sein, wenn zur Immobilisierung biologischer oder biochemischer oder synthetischer Erkennungselemente (e) auf der optisch transparenten Schicht (a) eine Haftvermittlungsschicht (f) aufgebracht ist. Diese Haftvermittlungsschicht sollte ebenfalls optisch transparent sein. Insbesondere sollte die Haftvermittlungsschicht nicht über die Eindringtiefe des evaneszenten Feldes aus der

wellenleitenden Schicht (a) in das darüber liegende Medium hinausragen. Daher sollte die Haftvermittlungsschicht (f) eine Stärke von weniger als 200 nm, vorzugsweise von weniger als 20 nm, haben. Sie kann beispielsweise chemische Verbindungen aus der Gruppe Silane, Epoxide, funktionalisierte, geladene oder polare Polymere und "selbstorganisierte funktionalisierte Monoschichten" umfassen.

Wie in der Definition der Messbereiche festgestellt, ist es möglich, durch räumlich selektive Aufbringung von biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen auf der Gitter-Wellenleiter-Struktur räumlich getrennte Messbereiche (d) zu erzeugen. Im Kontakt mit einem lumineszenzfähigen Analyten oder eines mit dem Analyten um die Bindung an die immobilisierten Erkennungselemente konkurrierenden lumineszenzmarkierten Analogen des Analyten oder eines weiteren lumineszenzmarkierten Bindungspartners in einem mehrstufigen Assay werden diese lumineszenzfähigen Moleküle nur selektiv in den Messbereichen an die Oberfläche der Gitter-Wellenleiter-Struktur binden, welche durch die Flächen definiert werden, die von den immobilisierten Erkennungselementen eingenommen werden.

Zur Aufbringung der biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen können eines oder mehrere Verfahren verwendet werden aus der Gruppe von Verfahren, die von "Ink jet spotting, mechanischem Spotting, micro contact printing, fluidische Kontaktierung der Messbereiche mit den biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen durch deren Zufuhr in parallelen oder gekreuzten Mikrokanälen, unter Einwirkung von Druckunterschieden oder elektrischen oder elektromagnetischen Potentialen", gebildet werden.

Als biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselementen können Komponenten aus der Gruppe aufgebracht werden, die von beispielsweise Nukleinsäuren (beispielsweise DNA, RNA, Oligonukleotiden), Nukleinsäureanalogen (z. B. PNA), Antikörpern, Aptameren, membran-gebundenen und isolierten Rezeptoren, deren Liganden, Antigene für Antikörper, "Histidin-Tag-Komponenten", durch chemische Synthese erzeugte Kavitäten zur Aufnahme molekularer Imprints, etc. gebildet wird.

Unter der letztgenannten Art von Erkennungselementen sind Kavitäten zu verstehen, die in einem Verfahren hergestellt werden, welches als "molecular imprinting" in der Literatur beschrieben wurde. Dazu wird, meistens in organischer Lösung, der Analyt oder ein Analogon des Analyten, in einer Polymerenstruktur eingekapselt. Man bezeichnet ihn dann als "Imprint". Dann wird der Analyt oder sein Analogon unter Zugabe geeigneter Reagentien aus der Polymerenstruktur wieder herausgelöst, so dass er dort eine leere Kavität zurücklässt. Diese leere Kavität kann dann als eine Bindungsstelle mit hoher sterischer Selektivität in einem späteren Nachweisverfahren eingesetzt werden.

Selbstverständlich eignet sich auch jede andere Verbindung als Erkennungselement, welche entsprechend der gewünschten und für die jeweilige Anwendung erforderlichen Selektivität einen nachzuweisenden Analyten erkennt und mit ihm wechselwirkt.

Es ist auch möglich, dass als biochemische oder biologische Erkennungselemente ganze Zellen oder Zellfragmente aufgebracht werden.

In vielen Fällen wird die Nachweisgrenze eines analytischen Verfahrens limitiert durch Signale sogenannter unspezifischer Bindung, d. h. durch Signale, welche durch Bindung des Analyten oder anderer zum Nachweis des Analyten eingesetzter Verbindungen erzeugt werden, welche nicht nur im Bereich der eingesetzten immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselemente, sondern auch in davon unbedeckten Bereichen einer Gitter-Wellenleiter-Struktur gebunden werden, beispielsweise durch hydrophobe Adsorption oder durch elektrostatische Wechselwirkungen. Daher ist es von Vorteil, wenn zwischen den räumlich getrennten Messbereichen (d) gegenüber dem Analyten "chemisch neutrale" Verbindungen zur Verminderung unspezifischer Bindung oder Adsorption aufgebracht sind. Als "chemisch neutrale" Verbindungen werden dabei solche Stoffe bezeichnet, welche selbst keine spezifischen Bindungsstellen zur Erkennung und Bindung des Analyten oder eines Analogens des Analyten oder eines weiteren Bindungspartners in einem mehrstufigen Assay aufweisen und durch ihre Anwesenheit den Zugang des Analyten oder seines Analogens oder der weiteren Bindungspartner zur Oberfläche der Gitter-Wellenleiter-Struktur blockieren.

Als "chemisch neutrale" Verbindungen können beispielsweise Stoffe aus den Gruppen eingesetzt werden, die von Albuminen, insbesondere Rinderserumalbumin oder

Humanserumalbumin, nicht mit zu analysierenden Polynukleotiden hybridisierender, fragmentierter natürlicher oder synthetischer DNA, wie beispielsweise von Herings- oder Lachssperma, oder auch ungeladenen, aber hydrophilen Polymeren, wie beispielsweise Polyethylenglycole oder Dextrane, gebildet werden.

Insbesondere die Auswahl der genannten Stoffe zur Verminderung unspezifischer Hybridisierung in Polynukleotid-Hybridisierungsassays (wie Herings- oder Lachssperma) wird dabei durch die empirische Bevorzugung von für die zu analysierenden Polynukleotide möglichst weitgehend verschiedener DNA bestimmt, über die keine Wechselwirkungen mit den nachzuweisenden Polynukleotidsequenzen bekannt ist.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein optisches System zur Verstärkung der Intensität eines Anregungslichts, umfassend mindestens eine Anregungslichtquelle und eine erfindungsgemäße Gitter-Wellenleiter-Struktur, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) auf eine in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) der Gitter-Wellenleiter-Struktur eingestrahltten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

Wie vorangehend beschrieben, ist es insbesondere durch Optimierung der physikalischen Parameter der Gitter-Wellenleiter-Struktur möglich, den Verstärkungsfaktor noch wesentlich weiter zu erhöhen. Daher umfassen bevorzugte Ausgestaltungen des erfindungsgemäßen optischen Systems solche Ausführungen, mit denen die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahltten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 1 000 oder 10 000 oder sogar 100 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

Bevorzugt werden solche Ausführungsformen des optischen Systems, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) ausreichend hoch ist, um ein auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliches Molekül mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz

anzuregen. Besonders bevorzugt wird dabei, wenn die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) gleichzeitig auf einer Fläche von mindestens 1 mm^2 auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliche Moleküle mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.

Für die vorangehend genannten Anwendungen in der Nachrichten- oder Kommunikationstechnik wird bevorzugt, dass das erfindungsgemässe optische System so gestaltet ist, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiterstruktur durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mittels Auskopplung über eine Gitterstruktur (c) auf eine benachbarte Gitter-Wellenleiter-Struktur übertragen werden kann.

Dafür kann es geeignet sein, wenn die Gitter-Wellenleiter-Struktur, als Teil des optischen Systems, gleichförmige, unmodulierte Bereiche der Schicht (a) umfasst, welche vorzugsweise in Ausbreitungsrichtung des über eine Gitterstruktur (c) eingekoppelten und in der Schicht (a) geführten Anregungslichts angeordnet sind. Insbesondere kann es vorteilhaft sein, wenn die Gitter-Wellenleiter-Struktur eine Vielzahl von Gitterstrukturen (c) gleicher oder unterschiedlicher Periode mit optional daran anschliessenden gleichförmigen, unmodulierten Bereichen der Schicht (a) auf einem gemeinsamen, durchgehenden Substrat umfasst. In einer bevorzugten Ausführungsform ist das optische System dabei so gestaltet, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mindestens teilweise in die Schicht (a) einkoppelt und durch Leitung in der Schicht (a) zu benachbarten Bereichen auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur geführt wird.

Für Anwendungen des erfindungsgemässen optischen Systems in der Kommunikationstechnologie wird bevorzugt, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) ausreichend hoch ist zum Schalten der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c), als Teil des optischen Systems, für ein in der Schicht (a) geführtes Lichtsignal.

Von besonderem Vorteil ist, dass das erfindungsgemässe optische System mit einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur dazu führt, dass die Schaltung der

Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) mittels eines von ausserhalb der Schicht (a) auf besagte Gitterstruktur eingestrahnten Anregungslichts möglich ist.

Bevorzugt wird hierbei, dass das erfindungsgemässe optische System dadurch gekennzeichnet ist, dass besagte Gitterstruktur (c) als "Bragg-Grating" ausgebildet ist und die Schaltfunktion auf dem Wechsel der Gitterfunktion von Transmission in Reflexion eines in der Schicht (a) geführten Lichtsignals aufgrund einer durch die verstärkte Anregungslichtintensität in der Schicht (a) im Bereich der Gitterstruktur hervorgerufenen Änderung des optischen Brechungsindexes beruht.

Es wird weiterhin bevorzugt, dass das erfindungsgemässe optische System zusätzlich mindestens einen Detektor zur Erfassung einer oder mehrerer Lumineszenzen von der Gitter-Wellenleiter-Struktur umfasst.

Für die Geometrie der Strahlführung des Anregungslichts bis zum Auftreffen auf der erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur gibt es eine Vielzahl möglicher verschiedener Ausführungsformen. Eine der bevorzugten Ausführungen ist dadurch gekennzeichnet, dass das von der mindestens einen Anregungslichtquelle ausgesandte Anregungslicht im wesentlichen parallel ist und unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die optisch transparente Schicht (a) auf eine in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) eingestrahlt wird.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, dass das Anregungslicht von mindestens einer Lichtquelle mit einer Aufweitungsoptik zu einem im wesentlichen parallelen Strahlenbündel aufgeweitet wird und unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die optisch transparente Schicht (a) auf eine grossflächige in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) eingestrahlt wird.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, dass das Anregungslicht von der mindestens einen Lichtquelle durch ein oder, im Falle mehrerer Lichtquellen, gegebenenfalls mehrere diffraktive optische Elemente, vorzugsweise Dammann-Gitter, oder refraktive optische Elemente, vorzugsweise Mikrolinsen-Arrays, in eine Vielzahl von Einzelstrahlen möglichst gleicher Intensität der von einer gemeinsamen Lichtquelle stammenden Teilstrahlen zerlegt wird, welche jeweils im wesentlichen parallel zueinander auf

Gitterstrukturen (c) unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlt werden.

Für bestimmte Anwendungen wird bevorzugt, dass als Anregungslichtquellen zwei oder mehrere Lichtquellen mit gleicher oder unterschiedlicher Emissionswellenlänge verwendet werden.

Für solche Anwendungen, in denen zwei oder mehr unterschiedliche Anregungswellenlängen eingesetzt werden sollen, wird eine solche Ausführungsform des optisches System bevorzugt, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass das Anregungslicht von 2 oder mehr Lichtquellen gleichzeitig oder sequentiell aus verschiedenen Richtungen auf eine Gitterstruktur (c) eingestrahlt und über diese in die Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur eingekoppelt wird, welche eine Überlagerung von Gitterstrukturen mit unterschiedlicher Periodizität umfasst.

Es wird bevorzugt, dass zur Detektion mindestens ein ortsauflösender Detektor verwendet wird, beispielsweise aus der Gruppe, die von CCD-Kameras, CCD-Chips, Photodioden-Arrays, Avalanche-Dioden-Arrays, Multichannelplates und Vielkanal-Photomultipliern gebildet wird.

Gemäss dieser Erfindung umfasst das optische System solche Ausführungsformen, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass zwischen der einen oder mehreren Anregungslichtquellen und der erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur und /oder zwischen besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur und dem einen oder mehreren Detektoren optische Komponenten aus der Gruppe verwendet werden, die von Linsen oder Linsensystemen zur Formgestaltung der übertragenen Lichtbündel, planaren oder gekrümmten Spiegeln zur Umlenkung und gegebenenfalls zusätzlich zur Formgestaltung von Lichtbündeln, Prismen zur Umlenkung und gegebenenfalls zur spektralen Aufteilung von Lichtbündeln, dichroischen Spiegeln zur spektral selektiven Umlenkung von Teilen von Lichtbündeln, Neutralfiltern zur Regelung der übertragenen Lichtintensität, optischen Filtern oder Monochromatoren zur spektral selektiven Übertragung von Teilen von Lichtbündeln oder polarisationsselektiven Elementen zur Auswahl diskreter Polarisationsrichtungen des Anregungs- und / oder Lumineszenzlichts gebildet werden.

Es ist möglich, dass die Einstrahlung des Anregungslichts in Pulsen mit einer Dauer zwischen 1 fsec und 10 Minuten erfolgt und das Emissionslicht aus den Messbereichen zeitlich aufgelöst gemessen wird.

Weiterhin wird bevorzugt, dass zur Referenzierung Lichtsignale aus der Gruppe gemessen werden, die von Anregungslicht am Ort der Lichtquellen oder nach ihrer Aufweitung oder nach ihrer Unterteilung in Teilstrahlen, Streulicht bei der Anregungswellenlänge aus dem Bereich der einen oder mehreren räumlich getrennten Messbereiche, und über die Gitterstruktur (c) neben den Messbereichen ausgekoppeltem Licht der Anregungswellenlänge gebildet werden. Insbesondere ist dabei von Vorteil, wenn die Messbereiche zur Bestimmung des Emissionslichts und des Referenzsignals identisch sind.

Es ist möglich, dass die Einstrahlung des Anregungslichts auf und Detektion des Emissionslichts von einem oder mehreren Messbereichen sequentiell für einzelne oder mehrere Messbereiche erfolgt. Dieses kann insbesondere dadurch realisiert werden, dass sequentielle Anregung und Detektion unter Verwendung beweglicher optischer Komponenten erfolgt, die aus der Gruppe von Spiegeln, Umlenkprismen und dichroischen Spiegeln gebildet wird.

Bestandteil der Erfindung ist auch ein solches optisches System, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass sequentielle Anregung und Detektion unter Verwendung eines im wesentlichen winkel- und fokusgetreuen Scanners erfolgt. Ausserdem ist es möglich, dass die Gitter-Wellenleiter-Struktur zwischen Schritten der sequentiellen Anregung und Detektion bewegt wird.

Weiterer Bestandteil der Erfindung ist ein analytisches System zum Lumineszenznachweis eines oder mehrerer Analyten in mindestens einer Probe auf einem oder mehreren Messbereichen auf einer Gitter-Wellenleiter-Struktur, umfassend einen optischen Schichtwellenleiter, mit

- einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur,
- einem erfindungsgemässen optischen System sowie
- Zuführungsmitteln, um die eine oder mehrere Proben mit den Messbereichen auf der

Gitter-Wellenleiter-Struktur in Kontakt zu bringen.

Es wird bevorzugt, dass das analytische System zusätzlich eine oder mehrere Probenbehältnisse umfasst, welche mindestens im Bereich der einen oder mehreren Messbereiche oder der zu Segmenten zusammengefassten Messbereiche zur Gitter-Wellenleiter-Struktur hin geöffnet sind, wobei die Probenbehältnisse vorzugsweise jeweils ein Volumen von 0.1 nl – 100 µl haben.

Eine mögliche Ausführungsform besteht darin, dass die Probenbehältnisse auf der von der optisch transparenten Schicht (a) abgewandten Seite, mit Ausnahme von Ein- und / oder Auslassöffnungen für die Zufuhr oder den Auslass der Proben und gegebenenfalls zusätzlicher Reagentien, geschlossen sind und die Zufuhr oder der Auslass von Proben und gegebenenfalls zusätzlichen Reagentien in einem geschlossenen Durchflusssystem erfolgen, wobei im Falle der Flüssigkeitszufuhr zu mehreren Messbereichen oder Segmenten mit gemeinsamen Einlass- und Auslassöffnungen diese bevorzugt spalten- oder zeilenweise adressiert werden.

Eine andere mögliche Ausführungsform ist dadurch gekennzeichnet, dass die Probenbehältnisse auf der von der optisch transparenten Schicht (a) abgewandten Seite Öffnungen zur lokal adressierten Zugabe oder Entfernung der Proben oder anderer Reagentien besitzen.

Eine Weiterentwicklung des erfindungsgemässen analytischen Systems ist so gestaltet, dass Behältnisse für Reagentien vorgesehen sind, welche während des Verfahrens zum Nachweis des einen oder mehrerer Analyten benetzt und mit den Messbereichen in Kontakt gebracht werden

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Verstärkung einer Anregungslichtintensität, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) auf eine in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur eingestrahlt Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

Wie vorangehend beschrieben, kann der Verstärkungsfaktor insbesondere durch Optimierung der physikalischen Parameter der Gitter-Wellenleiter-Struktur noch vergrößert werden. Daher umfassen bevorzugte Varianten des erfindungsgemässen Verfahrens solche Ausführungen, mit denen die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a)

eingestrahlen Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 1 000 oder 10 000 oder sogar 100 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

Bevorzugt wird, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) ausreichend hoch ist, um ein auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliches Molekül mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen. Besonders bevorzugt wird dabei, wenn die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) gleichzeitig auf einer Fläche von mindestens 1 mm² auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliche Moleküle mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.

Für die vorgehend genannten Anwendungen in der Nachrichten- oder Kommunikationstechnik werden solche Ausführungen des erfindungsgemässen Verfahrens bevorzugt, in denen eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiterstruktur durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mittels Auskopplung über eine Gitterstruktur (c) auf eine benachbarte Gitter-Wellenleiter-Struktur übertragen wird.

Dafür kann es geeignet sein, wenn die Gitter-Wellenleiter-Struktur, als Teil des optischen Systems, gleichförmige, unmodulierte Bereiche der Schicht (a) umfasst, welche vorzugsweise in Ausbreitungsrichtung des über eine Gitterstruktur (c) eingekoppelten und in der Schicht (a) geführten Anregungslichts angeordnet sind. Insbesondere kann es vorteilhaft sein, wenn die Gitter-Wellenleiter-Struktur eine Vielzahl von Gitterstrukturen (c) gleicher oder unterschiedlicher Periode mit gegebenenfalls daran anschliessenden gleichförmigen, unmodulierten Bereichen der Schicht (a) auf einem gemeinsamen, durchgehenden Substrat umfasst. In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens ist das optische System dabei so gestaltet, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mindestens teilweise in die Schicht (a) einkoppelt und durch Leitung in der Schicht (a) zu benachbarten Bereichen auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur geführt wird.

Weiterer Bestandteil der Erfindung ist ein Verfahren zum Lumineszenz-nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer oder mehreren Proben auf einem oder mehreren Messbereichen auf einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur zur Bestimmung einer oder mehrerer Lumineszenzen von einem Messbereich oder von einem Array aus mindestens zwei oder mehr, räumlich getrennten Messbereichen (d) oder mindestens zwei oder mehr räumlich getrennten Segmenten (d'), in die mehrere Messbereiche zusammengefasst sind, auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) auf eine in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) der Gitter-Wellenleiter-Struktur eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

Wiederum umfassen bevorzugte Varianten des erfindungsgemässen Verfahrens solche Ausführungen, mit denen die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 1 000 oder 10 000 oder sogar 100 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

Insbesondere bevorzugt wird, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) ausreichend hoch ist, um ein auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliches Molekül mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen. Besonders bevorzugt wird dabei, wenn die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) gleichzeitig auf einer Fläche von mindestens 1 mm² auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliche Moleküle mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.

Für Anwendungen in der Kommunikationstechnologie wird eine solche Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens bevorzugt, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich

der Gitterstruktur (c) ausreichend hoch ist zum Schalten der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) für ein in der Schicht (a) geführtes Lichtsignal.

Ein besonderer Vorteil dieses Verfahrens ist, dass die Schaltung der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) mittels eines von ausserhalb der Schicht (a) auf besagte Gitterstruktur eingestrahlten Anregungslichts möglich ist.

Es wird dabei eine solche Ausführung des erfindungsgemässen Verfahrens bevorzugt, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass besagte Gitterstruktur (c) als "Bragg-Grating" ausgebildet ist und die Schaltfunktion auf dem Wechsel der Gitterfunktion von Transmission in Reflexion eines in der Schicht (a) geführten Lichtsignals aufgrund einer durch die verstärkte Anregungslichtintensität in der Schicht (a) im Bereich der Gitterstruktur hervorgerufenen Änderung des optischen Brechungsindexes beruht.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform dieses Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet dass ein erstes Anregungslicht als Signallicht in Form eines zeitlichen Pulses oder kontinuierlich über eine erste Gitterstruktur (c) in die Schicht (a) eingekoppelt und in dieser geführt wird, bis besagtes eingekoppeltes, geführtes Signallicht auf den Bereich einer weiteren in der Schicht (a) strukturierten Gitterstruktur (c') mit gleicher oder unterschiedlicher Gitterperiode wie die besagte erste Gitterstruktur (c) trifft, über welche ein von aussen eingestrahltes Anregungslicht als Schaltlicht in Form eines zeitlichen Pulses oder kontinuierlich in die Schicht (a) eingekoppelt wird und durch die dabei erfolgende Verstärkung dieses Schaltlichts um mindestens einen Faktor 100 auf der Schicht (a) und in der Schicht (a), zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c'), im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts, der Brechungsindex der Schicht (a) aufgrund einer hohen Nichtlinearität dritter Ordnung zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c') verändert wird, so dass die Funktionsweise besagter Gitterstruktur (c') von einer Transmission in eine Reflexion besagten Signallichts verändert wird.

Bei den vorgenannten Verfahren zur Lumineszenzdetektion ist es möglich, dass (1) die isotrop abgestrahlte Lumineszenz oder (2) in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelte und über Gitterstrukturen (c) ausgekoppelte Lumineszenz oder Lumineszenzen beider Anteile (1) und (2) gleichzeitig gemessen werden.

In dem erfindungsgemässen Verfahren kann zur Erzeugung der Lumineszenz oder Fluoreszenz ein Lumineszenz- oder Fluoreszenzlabel verwendet werden, das bei einer Wellenlänge zwischen 200 nm und 1100 nm angeregt werden kann.

Bei den Lumineszenz- oder Fluoreszenzlabeln kann es sich um herkömmliche Lumineszenz- oder Fluoreszenzfarbstoffe oder auch um sogenannte lumineszente oder fluoreszente Nanopartikel, basierend auf Halbleitern (W. C. W. Chan und S. Nie, "Quantum dot bioconjugates for ultrasensitive nonisotopic detection", *Science* 281 (1998) 2016 – 2018) handeln.

Es wird bevorzugt, dass besagtes Lumineszenzlabel mittels 2-Photonen-Absorption angeregt wird. Insbesondere wird dabei bevorzugt, dass besagtes Lumineszenzlabel durch 2-Photonen-Absorption eines Anregungslichts im Sichtbaren oder nahen Infraroten zu einer ultravioioletten oder blauen Lumineszenz angeregt wird.

Das Lumineszenzlabel kann an den Analyten oder in einem kompetitiven Assay an einen Analogen des Analyten oder in einem mehrstufigen Assay an einen der Bindungspartner der immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen oder an die biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen gebunden sein.

Zusätzlich können ein zweites oder noch weitere Lumineszenzlabel mit gleicher oder unterschiedlicher Anregungswellenlänge wie das erste Lumineszenzlabel und gleicher oder unterschiedlicher Emissionswellenlänge verwendet werden. Hierbei kann es vorteilhaft sein, wenn das zweite oder noch weitere Lumineszenzlabel bei der gleichen Wellenlänge wie das erste Lumineszenzlabel angeregt werden können, aber bei anderen Wellenlängen emittieren.

Für andere Applikationen ist es vorteilhaft, wenn die Anregungsspektren und Emissionsspektren der eingesetzten Lumineszenzlabel nur wenig oder gar nicht überlappen.

In dem erfindungsgemässen Verfahren kann es weiterhin vorteilhaft sein, wenn zum Nachweis des Analyten Ladungs- oder optischer Energietransfer von einem als Donor dienenden ersten Lumineszenzlabel zu einem als Akzeptor dienenden zweiten Lumineszenzlabel verwendet wird.

Zusätzlich kann es von Vorteil sein, wenn die einen oder mehreren Lumineszenzen und / oder Bestimmungen von Lichtsignalen bei der Anregungswellenlänge polarisationsselektiv vorgenommen werden. Weiterhin erlaubt das Verfahren die Möglichkeit, dass die einen oder mehreren Lumineszenzen bei einer anderen Polarisation als der des Anregungslichts gemessen werden.

Eine besondere Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens zum Lumineszenznachweis eines oder mehrerer Analyten beruht darauf, dass die Eigenfluoreszenz („Autofluoreszenz“) fluoreszenzfähiger Biomoleküle, wie beispielsweise von Proteinen mit fluoreszenzfähigen Aminosäuren wie z. B. Tryptophan, welche sich auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befinden, durch 2-Photonen-Absorption angeregt werden kann. Beispielsweise weist Tryptophan ein Absorptionsmaximum bei 280 nm auf. Typischerweise ist daher eine Anregung der Tryptophan-Fluoreszenz in einem klassischen Ein-Photonen-Absorptionsprozess im evaneszenten Feld eines hochbrechenden Wellenleiters nicht möglich, da Anregungslicht einer so kurzen Wellenlänge im Wellenleiter nicht über signifikante Entfernungen geführt, sondern absorbiert oder ausgestreut wird. Dem erfindungsgemässen Verfahren folgend, ist es jedoch möglich, für einen 2-Photonen-Absorptionsprozess Anregungslicht geeigneter längerer Wellenlänge zu verwenden, welches in der wellenleitenden Schicht (a) über längere Strecken geführt wird, und damit die kurzwellige Fluoreszenz anzuregen. Ein besonderer Vorteil dieser Variante des Verfahrens ist, dass sich damit die chemische Verknüpfung des Analyten, oder eines seiner Bindungspartner in einem Nachweisverfahren, mit einem Lumineszenzlabel erübrigt. Stattdessen kann der Nachweis direkt auf der Detektion lumineszenzfähiger biologischer Verbindungen beruhen, welche als natürlicher Bestandteil dieser Verbindungen vorliegen oder welche in einem biologischen Erzeugungsprozess in den Analyten oder einen seiner Bindungspartner eingebaut werden.

Eine spezielle Variante des erfindungsgemässen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass infolge der hohen Verstärkung eines eingestrahlten Anregungslichts, auf der Schicht (a) und in der Schicht (a), an der Oberfläche der Schicht (a) oder innerhalb eines Abstandes von weniger

als 200 nm von der Schicht (a) befindliche Moleküle innerhalb dieses Abstandes gefangen gehalten werden, indem die oberflächennahe hohe Anregungsintensität und deren ansteigender Gradient in Richtung der Oberfläche auf diese Moleküle den Effekt einer „optischen Pinzette“ („optical tweezers“) ausübt.

Das erfindungsgemässe Verfahren nach einer der voranstehenden Ausführungsformen ermöglicht eine gleichzeitige oder sequentielle, quantitative oder qualitative Bestimmung eines oder mehrerer Analyten beispielsweise aus der Gruppe von Antikörpern oder Antigenen, Rezeptoren oder Liganden, Chelatoren oder „Histidin-Tag-Komponenten“, Oligonukleotiden, DNA- oder RNA-Strängen, DNA- oder RNA-Analoga, Enzymen, Enzymcofaktoren oder Inhibitoren, Lektinen und Kohlehydraten.

Die zu untersuchenden Proben können natürlich vorkommende Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Plasma, Lymphe oder Urin oder Eigelb sein.

Eine zu untersuchende Probe kann aber auch eine optisch trübe Flüssigkeit, Oberflächenwasser, ein Boden- oder Pflanzenextrakt, eine Bio- oder Syntheseprozessbrühe sein.

Die zu untersuchenden Proben können auch aus biologischen Gewebeteilen entnommen sein.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur und / oder eines erfindungsgemässen optischen Systems und / oder eines erfindungsgemässen Verfahrens, jeweils nach einer der vorgenannten Ausführungsformen, zur Bestimmung chemischer, biochemischer oder biologischer Analyten in Screeningverfahren in der Pharmaforschung, der Kombinatorischen Chemie, der Klinischen und Präklinischen Entwicklung, zu Echtzeitbindungsstudien und zur Bestimmung kinetischer Parameter im Affinitätsscreening und in der Forschung, zu qualitativen und quantitativen Analytbestimmungen, insbesondere für die DNA- und RNA-Analytik, für die Erstellung von Toxizitätsstudien sowie für die Bestimmung von Expressionsprofilen sowie zum Nachweis von Antikörpern, Antigenen, Pathogenen oder Bakterien in der pharmazeutischen Produktentwicklung und Forschung, der Human- und Veterinärmedizin, der Agrochemischen Produktentwicklung und Forschung, der symptomatischen und präsymptomatischen Pflanzendiagnostik, zur Patientenstratifikation in der pharmazeutischen Produktentwicklung

und für die therapeutische Medikamentenauswahl, zum Nachweis von Pathogenen, Schadstoffen und Erregern, insbesondere von Salmonellen, Prionen und Bakterien, in der Lebensmittel- und Umweltanalytik.

Weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung einer erfindungsgemässen Gitter-Wellenleiter-Struktur und / oder eines erfindungsgemässen optischen Systems und / oder eines erfindungsgemässen Verfahrens in der nichtlinearen Optik oder in der Telekommunikation oder der Nachrichtentechnik.

Ganz allgemein eignen sich eine erfindungsgemässe Gitter-Wellenleiter-Struktur und / oder ein erfindungsgemässes optisches System und / oder ein erfindungsgemässes analytisches System und / oder ein erfindungsgemässes Verfahren ausserdem für oberflächengebundene Untersuchungen, welche den Einsatz sehr hoher Anregungslichtintensitäten und / oder Anregungsdauern erfordern, wie beispielsweise Studien zur Photostabilität von Materialien, photokatalytische Prozesse etc.

Mit dem nachfolgenden Ausführungsbeispiel soll die Erfindung genauer erläutert und demonstriert werden.

Fig. 1 zeigt eine CCD-Kamera-Aufnahme einer mit blossen Auge sichtbaren, mithilfe einer erfindungsgemässen Wellenleiter-Struktur erzeugten Fluoreszenz nach 2-Photonen-Anregung;

Beispiel 1:

1. Wellenleiter-Struktur zur 2-Photonen-Anregung einer Lumineszenz

Die Wellenleiter-Struktur besteht aus einem Glassubstrat (AF45-Glas als optische Schicht (b), $n = 1.496$ bei 800 nm) mit einer darauf aufgebracht 150 nm dünnen Schicht (b) aus Tantalpentoxid (wellenleitende Schicht (a), $n = 2.092$ bei 800 nm). Zur Ein- und Auskopplung

von Licht in bzw. aus der wellenleitenden Schicht (a) dienen im Abstand von 9 nm in der Schicht (a) erzeugte Koppelgitter in der Form von Reliefgittern (Gitterperiode 360 nm, Gittertiefe 12 nm). Unter diesen Bedingungen beträgt der Einkoppelwinkel vom Glassubstrat (optische Schicht (b), $n = 1.496$ bei 810 nm) zur wellenleitenden Schicht (a) -20.4° ; der äussere Einstrahlwinkel auf die Schicht (b) (gemessen zur Normalen der Wellenleiter-Struktur) beträgt -31.4° .

Zur Erzeugung und Demonstration der Eignung dieser Wellenleiter-Struktur für eine 2-Photonen-Anregung werden zwischen zwei Gitterstrukturen auf der Schicht (a) 1 Tropfen von je 0.5 μl einer Rhodamin-Lösung (15.9 μM Rhodamin B in Ethanol) aufgebracht, so dass die Rhodamin-Moleküle als Beispiel für lumineszenzfähige Moleküle nach Verdampfen des Ethanol auf der Schicht (a) verbleiben.

2. Optisches System zur 2-Photonen-Lumineszenzanregung, Messverfahren zur 2-Photonen-Lumineszenzanregung und dessen Ergebnisse

Als Anregungslichtquelle dient ein gepulster Titan-Sapphir-Laser mit Emission bei ca. 800 nm (Pulslänge: 100 fsec, Repetitionsrate: 80 MHz, eingesetzte mittlere Leistung: bis 0.6 W, spektrale Pulsbreite: 8 nm). Die Intensität des vom Laser ausgestrahlten Anregungslichts kann mit einem elektrooptischen Modulator kontinuierlich zwischen 0 % und 100 % der Ausgangsleistung reguliert werden.

Nach dem elektrooptischen Modulator können im Anregungsstrahlengang (in Richtung der Wellenleiter-Struktur) Linsen eingesetzt werden, um auf dem Einkoppelgitter (c) der Wellenleiter-Struktur parallel eingestrahlt Anregungslichtbündel gewünschter Geometrie zu erzeugen. Das eingestrahlt Anregungslicht wird über einen Spiegel umgelenkt auf das Einkoppelgitter (c) der Wellenleiter-Struktur, welche auf einem Justierelement montiert ist, welches Translation in x- y- und z-Richtung (parallel und in den Achsen senkrecht zu den Gitterlinien) und Rotation (mit Drehachse übereinstimmend mit den Gitterlinien des Einkoppelgitters) erlaubt.

Es wird, bei einer eingestrahnten Durchschnittsleistung von 0.5 W, ein kollimierter Strahl unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung auf das Einkoppelgitter geleitet. Dazu wird der Strahl mit einer Linse ($f = 12.7$ cm) leicht fokussiert, mit dem Einkoppelgitter (Ebene der Wellenleiter-Struktur) im „beam waste“, so dass das Anregungslicht dort als eine ebene Welle auftrifft. Überraschenderweise wird, längs des in der Wellenleiter-Struktur geführten Modes, im Bereich des immobilisierten Lumineszenz-Farbstoffs, eine so starke 2-Photonen-Fluoreszenz angeregt, dass sie sogar bei Raumlicht mit bloßem Auge beobachtbar ist. (Fig. 1, aufgenommen mit einem IR-unterdrückenden Filter (BG 39)). Der linke helle Lichtfleck markiert die Einkoppelposition des Anregungslichts auf dem Einkoppelgitter. Aufgrund der ausserordentlich hohen Verstärkung des eingestrahnten Anregungslichts auf der Schicht (a) und der zusätzlich an der Gitterstruktur (c) (Einkoppelgitter) erfolgenden Streuung, ist die Intensität des am Gitter gestreuten Anregungslichts stark genug, dass es von der Kamera trotz abnehmender Empfindlichkeit bei langen Wellenlängen noch aufgezeichnet wird. Der eingekoppelte Mode (bei einer Wellenlänge von 800 nm) breitet sich in der Bildebene von links nach rechts aus. Bis zum Erreichen des Gebietes, in dem der Rhodamin-Farbstoff immobilisiert ist, ist der geführte Mode unsichtbar. In Mode-Ausbreitungsrichtung folgend, nach rechts, ist dann deutlich die mittels 2-Photonen-Anregung erzeugte Fluoreszenz des Rhodamin-Farbstoffs zu erkennen. Die zu beobachtende Lichtspur entspricht einer Länge von ca. 8 mm, bis zur nächsten Gitterstruktur, an der das geführte Anregungslicht wieder ausgekoppelt wird. Eine signifikante Abschwächung des geführten Lichts bzw. der angeregten 2-Photonen-Fluoreszenz ist längs der gesamten Distanz nicht erkennbar.

Beispiel 2: Optisches System zur 2-Photonen-Anregung

Als Anregungslichtquelle dient eine Hochleistungslaserdiode mit Emissionswellenlänge 810 nm (fasergekoppelt, 10 W). Mit einer nach der Faser angeordneten Strahlformungsoptik wird ein paralleles Anregungsstrahlenbündel gewünschter Form erzeugt und unter dem Koppelwinkel für die Einkopplung in die wellenleitende Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur auf das Gitter (Periode 360 nm, Gittertiefe 12 nm) eingestrahlt. Der Einkoppelwinkel im Glassubstrat (optische Schicht (b), $n = 1.496$ bei 810 nm) beträgt -21.7° , der äussere Einstrahlwinkel

-34.1°. Die wellenleitende Schicht (a) beträgt 150 nm Tantalpentoxid ($n = 2.09$ bei 810 nm). Mit diesen Parametern kann ein Anteil von 24 % in die Schicht (a) eingekoppelt werden, und die Anregungsintensität an der Oberfläche der Schicht (a) ist ausreichend für eine 2-Photonen-Anregung.

Patentansprüche

1. Gitter-Wellenleiter-Struktur, umfassend einen planaren Dünnschicht-Wellenleiter, mit einer bei mindestens einer Anregungswellenlänge transparenten Schicht (a) auf einer bei mindestens dieser Anregungswellenlänge ebenfalls transparenten Schicht (b) mit niedrigerem Brechungsindex als Schicht (a) und mindestens einer in Schicht (a) modulierten Gitterstruktur (c), dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
2. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 1 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
3. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 10 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
4. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

5. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) ausreichend hoch ist, um ein auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliches Molekül mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.
6. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) gleichzeitig auf einer Fläche von mindestens 1 mm² auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliche Moleküle mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.
7. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 6, dadurch gekennzeichnet, dass sie Vorrichtungen für eine Signalübertragung auf eine benachbarte Gitter-Wellenleiter-Struktur umfasst.
8. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mittels Auskopplung über eine Gitterstruktur (c) auf eine benachbarte Gitter-Wellenleiter-Struktur übertragen wird.
9. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 8, dadurch gekennzeichnet, dass sie gleichförmige, unmodulierte Bereiche der Schicht (a) umfasst, welche vorzugsweise in Ausbreitungsrichtung des über eine Gitterstruktur (c) eingekoppelten und in der Schicht (a) geführten Anregungslichts angeordnet sind.
10. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Vielzahl von Gitterstrukturen (c) gleicher oder unterschiedlicher Periode mit optional daran anschliessenden gleichförmigen, unmodulierten Bereichen der Schicht (a) auf einem gemeinsamen, durchgehenden Substrat umfasst.
11. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 10, dadurch gekennzeichnet, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mindestens teilweise in die Schicht (a) einkoppelt und durch Leitung in der

Schicht (a) zu benachbarten Bereichen auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur geführt wird.

12. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) ausreichend hoch ist zum Schalten der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) für ein in der Schicht (a) geführtes Lichtsignal.
13. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Schaltung der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) mittels eines von ausserhalb der Schicht (a) auf besagte Gitterstruktur eingestrahlten Anregungslichts möglich ist.
14. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 12 - 13, dadurch gekennzeichnet, dass besagte Gitterstruktur (c) als "Bragg-Grating" ausgebildet ist und die Schaltfunktion auf dem Wechsel der Gitterfunktion von Transmission in Reflexion eines in der Schicht (a) geführten Lichtsignals aufgrund einer durch die verstärkte Anregungslichtintensität in der Schicht (a) im Bereich der Gitterstruktur hervorgerufenen Änderung des optischen Brechungsindexes beruht.
15. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 14, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Überlagerung von 2 oder mehreren Gitterstrukturen unterschiedlicher Periodizität mit zueinander paralleler oder nicht paralleler, vorzugsweise nicht paralleler Ausrichtung der Gitterlinien umfasst, welche der Einkopplung von Anregungslicht unterschiedlicher Wellenlänge dient, wobei im Falle von 2 überlagerten Gitterstrukturen deren Gitterlinien vorzugsweise senkrecht zueinander ausgerichtet sind.
16. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 15, dadurch gekennzeichnet, dass sich zwischen den optisch transparenten Schichten (a) und (b) und in Kontakt mit Schicht (a) eine weitere optisch transparente Schicht (b') mit niedrigerem Brechungsindex als dem der Schicht (a) und einer Stärke von 5 nm – 10 000 nm, vorzugsweise von 10 nm - 1000 nm, befindet.

17. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 14 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitterstruktur (c) ein diffraktives Gitter mit einer einheitlichen Periode oder ein multidiffraktives Gitter ist.
18. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitterstruktur (c) eine senkrecht oder parallel zur Ausbreitungsrichtung des in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelten Anregungslichts räumlich variierende Periodizität aufweist.
19. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Material der zweiten optisch transparenten Schicht (b) aus Glas, Quarz oder einem transparenten thermoplastischen oder spritzbaren Kunststoff, beispielsweise aus der Gruppe besteht, die von Polycarbonat, Polyimid oder Polymethylmethacrylat gebildet wird.
20. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 19, dadurch gekennzeichnet, dass der Brechungsindex der ersten optisch transparenten Schicht (a) grösser als 1.8 ist.
21. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 20, dadurch gekennzeichnet, dass die erste optisch transparente Schicht (a) ein Material aus der Gruppe von TiO_2 , ZnO , Nb_2O_5 , Ta_2O_5 , HfO_2 , oder ZrO_2 , besonders bevorzugt aus TiO_2 oder Nb_2O_5 oder Ta_2O_5 , oder einem Material mit einer hohen Nichtlinearität des Brechungsindex dritter Ordnung, wie beispielsweise Polydiacetylen, Polytoluensulfonat oder Polyphenylenvinyl, umfasst.
22. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 21, dadurch gekennzeichnet, dass das Produkt aus der Dicke der Schicht (a) und ihrem Brechungsindex ein Zehntel bis ein Ganzes, bevorzugt ein Drittel bis zwei Drittel, der Anregungswellenlänge eines in die Schicht (a) einzukoppelnden Anregungslichts beträgt.
23. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 22, dadurch gekennzeichnet, dass in der Schicht (a) modulierte Gitterstrukturen (c) eine Periode von 200 nm – 1000 nm aufweisen und ihre Modulationstiefe 3 bis 100 nm, bevorzugt 10 bis 30 nm beträgt.

24. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 23, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Modulationstiefe zur Dicke der ersten optisch transparenten Schicht (a) gleich oder kleiner als 0,2 ist.
25. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 24, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitterstruktur (c) ein Reliefgitter mit Rechteck-, Dreieck- oder halbkreisförmigem Profil oder ein Phasen- oder Volumengitter mit einer periodischen Modulation des Brechungsindex in der im wesentlichen planaren optisch transparenten Schicht (a) ist.
26. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 25, dadurch gekennzeichnet, dass auf ihr optisch oder mechanisch erkennbare Markierungen zur Erleichterung der Justierung in einem optischen System und / oder zur Verbindung mit Probenbehältnissen als Teil eines analytischen Systems aufgebracht sind.
27. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 26, dadurch gekennzeichnet, dass zur Immobilisierung biologischer oder biochemischer oder synthetischer Erkennungselementen (e) zum Nachweis eines oder mehrerer Analyten in einer zugeführten Probe auf der optisch transparenten Schicht (a) eine Haftvermittlungsschicht (f) mit einer Stärke von vorzugsweise weniger als 200 nm, besonders bevorzugt von weniger als 20 nm aufgebracht ist, und dass die Haftvermittlungsschicht (f) vorzugsweise eine chemische Verbindung aus den Gruppen umfasst, die Silane, Epoxide, funktionalisierte, geladene oder polare Polymere und "selbstorganisierte funktionalisierte Monoschichten" umfasst.
28. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 27, dadurch gekennzeichnet, dass räumlich getrennte Messbereiche (d) durch räumlich selektive Aufbringung von biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur erzeugt werden, vorzugsweise unter Verwendung eines oder mehrerer Verfahren aus der Gruppe von Verfahren, die von "Ink jet spotting, mechanischem Spotting, micro contact printing, fluidische Kontaktierung der Messbereiche mit den biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen durch deren Zufuhr in parallelen oder gekreuzten Mikrokanälen, unter Einwirkung von Druckunterschieden oder elektrischen oder elektromagnetischen Potentialen", gebildet wird.

29. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 28, dadurch gekennzeichnet, dass als besagte biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente Komponenten aus der Gruppe aufgebracht werden, die von Nukleinsäuren (beispielsweise DNA, RNA, Oligonukleotiden) und Nukleinsäureanaloge (z. B. PNA), Antikörpern, Aptameren, membrangebundenen und isolierten Rezeptoren, deren Liganden, Antigene für Antikörper, "Histidin-Tag-Komponenten", durch chemische Synthese erzeugte Kavitäten zur Aufnahme molekularer Imprints, etc. gebildet wird, oder dass als biologische oder biochemische oder synthetische Erkennungselemente ganze Zellen oder Zellfragmente aufgebracht werden.
30. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 28 - 29, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen den räumlich getrennten Messbereichen (d) gegenüber dem Analyten "chemisch neutrale" Verbindungen aufgebracht sind, vorzugsweise beispielsweise bestehend aus den Gruppen, die von Albuminen, insbesondere Rinderserumalbumin oder Humanserumalbumin, nicht mit zu analysierenden Polynukleotiden hybridisierender, fragmentierter natürlicher oder synthetischer DNA, wie beispielsweise von Herings- oder Lachssperma, oder auch ungeladenen, aber hydrophilen Polymeren, wie beispielsweise Polyethylenglycole oder Dextrane, gebildet werden.
31. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 28 - 30, dadurch gekennzeichnet, dass zwei oder mehrere räumlich getrennte Messbereiche jeweils zu Segmenten auf der Gitter-Wellenleiter-Struktur zusammengefasst sind und dass bevorzugt verschiedene Segmente zusätzlich durch eine aufgebrachte Berandung, welche zur fluidischen Abdichtung gegen Nachbarbereiche und / oder zu einer weiteren Verminderung optischen Übersprechens zwischen benachbarten Segmenten beiträgt, gegeneinander abgegrenzt sind.
32. Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 28 - 31, dadurch gekennzeichnet, dass in einer 2-dimensionalen Anordnung bis zu 1 000 000 Messbereiche angeordnet sind und ein einzelner Messbereich eine Fläche von $0.001 - 6 \text{ mm}^2$ einnimmt.
33. Optisches System zur Verstärkung der Intensität eines Anregungslichts, umfassend mindestens eine Anregungslichtquelle und eine Gitter-Wellenleiterstruktur nach einem der Ansprüche 1 - 32, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem

- Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) auf eine in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) der Gitter-Wellenleiter-Struktur eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
34. Optisches System nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 1 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
35. Optisches System nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 10 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
36. Optisches System nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
37. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 – 36, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um ein auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliches Molekül mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.
38. Optisches System nach Anspruch 37, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) gleichzeitig auf einer Fläche von mindestens 1 mm^2 auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um auf der Oberfläche der

Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliche Moleküle mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.

39. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 – 38, dadurch gekennzeichnet, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiterstruktur durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mittels Auskopplung über eine Gitterstruktur (c) auf eine benachbarte Gitter-Wellenleiter-Struktur übertragen wird.
40. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 – 39, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitter-Wellenleiterstruktur gleichförmige, unmodulierte Bereiche der Schicht (a) umfasst, welche vorzugsweise in Ausbreitungsrichtung des über eine Gitterstruktur (c) eingekoppelten und in der Schicht (a) geführten Anregungslichts angeordnet sind.
41. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 – 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitter-Wellenleiterstruktur eine Vielzahl von Gitterstrukturen (c) gleicher oder unterschiedlicher Periode mit optional daran anschliessenden gleichförmigen, unmodulierten Bereichen der Schicht (a) auf einem gemeinsamen, durchgehenden Substrat umfasst.
42. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 – 41, dadurch gekennzeichnet, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mindestens teilweise in die Schicht (a) einkoppelt und durch Leitung in der Schicht (a) zu benachbarten Bereichen auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur geführt wird.
43. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 42, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) ausreichend hoch ist zum Schalten der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) für ein in der Schicht (a) geführtes Lichtsignal.
44. Optisches System nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, dass die Schaltung der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) mittels eines von ausserhalb der Schicht (a) auf besagte Gitterstruktur eingestrahltten Anregungslichts möglich ist.

45. Optisches System nach einem der Ansprüche 43 - 44, dadurch gekennzeichnet, dass besagte Gitterstruktur (c) als "Bragg-Grating" ausgebildet ist und die Schaltfunktion auf dem Wechsel der Gitterfunktion von Transmission in Reflexion eines in der Schicht (a) geführten Lichtsignals aufgrund einer durch die verstärkte Anregungslichtintensität in der Schicht (a) im Bereich der Gitterstruktur hervorgerufenen Änderung des optischen Brechungsindexes beruht.
46. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 45, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich mindestens einen Detektor zur Erfassung einer oder mehrerer Lumineszenzen von der Gitter-Wellenleiter-Struktur umfasst.
47. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 46, dadurch gekennzeichnet, dass das von der mindestens einen Anregungslichtquelle ausgesandte Anregungslicht im wesentlichen parallel ist und unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die optisch transparente Schicht (a) auf eine in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) eingestrahlt wird.
48. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 47, dadurch gekennzeichnet, dass das Anregungslicht von mindestens einer Lichtquelle mit einer Aufweitungsoptik zu einem im wesentlichen parallelen Strahlenbündel aufgeweitet wird und unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die optisch transparente Schicht (a) auf eine grossflächige in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) eingestrahlt wird.
49. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 47, dadurch gekennzeichnet, dass das Anregungslicht von der mindestens einen Lichtquelle durch ein oder, im Falle mehrerer Lichtquellen, gegebenenfalls mehrere diffraktive optische Elemente, vorzugsweise Dammann-Gitter, oder refraktive optische Elemente, vorzugsweise Mikrolinsen-Arrays, in eine Vielzahl von Einzelstrahlen möglichst gleicher Intensität der von einer gemeinsamen Lichtquelle stammenden Teilstrahlen zerlegt wird, welche jeweils im wesentlichen parallel zueinander auf Gitterstrukturen (c) unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlt werden.

50. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 49, dadurch gekennzeichnet, dass als Anregungslichtquellen zwei oder mehrere Lichtquellen mit gleicher oder unterschiedlicher Emissionswellenlänge verwendet werden.
51. Optisches System nach Anspruch 50 mit einer Gitter-Wellenleiter-Struktur nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Anregungslicht von 2 oder mehr Lichtquellen gleichzeitig oder sequentiell aus verschiedenen Richtungen auf eine Gitterstruktur (c) eingestrahlt und über diese in die Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur eingekoppelt wird, welche eine Überlagerung von Gitterstrukturen mit unterschiedlicher Periodizität umfasst.
52. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 51, dadurch gekennzeichnet, dass zur Detektion mindestens ein ortsauflösender Detektor verwendet wird, beispielsweise aus der Gruppe, die von CCD-Kameras, CCD-Chips, Photodioden-Arrays, Avalanche-Dioden-Arrays, Multichannelplates und Vielkanal-Photomultipliern gebildet wird.
53. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 52, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen der einen oder mehreren Anregungslichtquellen und der Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 - 32 und /oder zwischen besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur und dem einen oder mehreren Detektoren optische Komponenten aus der Gruppe verwendet werden, die von Linsen oder Linsensystemen zur Formgestaltung der übertragenen Lichtbündel, planaren oder gekrümmten Spiegeln zur Umlenkung und gegebenenfalls zusätzlich zur Formgestaltung von Lichtbündeln, Prismen zur Umlenkung und gegebenenfalls zur spektralen Aufteilung von Lichtbündeln, dichroischen Spiegeln zur spektral selektiven Umlenkung von Teilen von Lichtbündeln, Neutralfiltern zur Regelung der übertragenen Lichtintensität, optischen Filtern oder Monochromatoren zur spektral selektiven Übertragung von Teilen von Lichtbündeln oder polarisationsselektiven Elementen zur Auswahl diskreter Polarisationsrichtungen des Anregungs- und / oder Lumineszenzlichts gebildet werden.
54. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 53, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts in Pulsen mit einer Dauer zwischen 1 fsec und 10 Minuten erfolgt und das Emissionslicht aus den Messbereichen zeitlich aufgelöst gemessen wird.

55. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 54, dadurch gekennzeichnet, dass zur Referenzierung Lichtsignale aus der Gruppe gemessen werden, die von Anregungslicht am Ort der Lichtquellen oder nach ihrer Aufweitung oder nach ihrer Unterteilung in Teilstrahlen, Streulicht bei der Anregungswellenlänge aus dem Bereich der einen oder mehreren räumlich getrennten Messbereiche, und über die Gitterstruktur (c) neben den Messbereichen ausgekoppeltem Licht der Anregungswellenlänge gebildet werden.
56. Optisches System nach Anspruch 55, dadurch gekennzeichnet, dass die Messbereiche zur Bestimmung des Emissionslichts und des Referenzsignals identisch sind.
57. Optisches System nach einem der Ansprüche 33 - 56, dadurch gekennzeichnet, dass die Einstrahlung des Anregungslichts auf und Detektion des Emissionslichts von einem oder mehreren Messbereichen sequentiell für einzelne oder mehrere Messbereiche erfolgt.
58. Optisches System nach Anspruch 57, dadurch gekennzeichnet, dass sequentielle Anregung und Detektion unter Verwendung beweglicher optischer Komponenten erfolgt, die aus der Gruppe von Spiegeln, Umlenkprismen und dichroischen Spiegeln gebildet wird.
59. Optisches System nach Anspruch 57, dadurch gekennzeichnet, dass sequentielle Anregung und Detektion unter Verwendung eines im wesentlichen winkel- und fokusgetreuen Scanners erfolgt.
60. Optisches System nach einem der Ansprüche 57 - 59, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitter-Wellenleiter-Struktur zwischen Schritten der sequentiellen Anregung und Detektion bewegt wird.
61. Verfahren zur Verstärkung einer Anregungslichtintensität, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) auf eine in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) einer Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1- 32 eingestrahnten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird

im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

62. Verfahren nach Anspruch 61, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) um mindestens einen Faktor 1 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
63. Verfahren nach Anspruch 61, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) um mindestens einen Faktor 10 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
64. Verfahren nach Anspruch 61, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) um mindestens einen Faktor 100 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
65. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 – 64, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) ausreichend hoch ist, um ein auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliches Molekül mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.
66. Verfahren nach Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) gleichzeitig auf einer Fläche von mindestens 1 mm^2 auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliche Moleküle mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.

67. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 – 66, dadurch gekennzeichnet, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mittels Auskopplung über eine Gitterstruktur (c) auf eine benachbarte Gitter-Wellenleiter-Struktur übertragen wird.
68. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 – 67, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitter-Wellenleiter-Struktur gleichförmige, unmodulierte Bereiche der Schicht (a) umfasst, welche vorzugsweise in Ausbreitungsrichtung des über eine Gitterstruktur (c) eingekoppelten und in der Schicht (a) geführten Anregungslichts angeordnet sind.
69. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 – 68, dadurch gekennzeichnet, dass die Gitter-Wellenleiter-Struktur eine Vielzahl von Gitterstrukturen (c) gleicher oder unterschiedlicher Periode mit optional daran anschliessenden gleichförmigen, unmodulierten Bereichen der Schicht (a) auf einem gemeinsamen, durchgehenden Substrat umfasst.
70. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 – 69, dadurch gekennzeichnet, dass eine auf oder im Nahfeld der Schicht (a) der Gitter-Wellenleiter-Struktur durch 2-Photonen-Absorption erzeugte Lumineszenz mindestens teilweise in die Schicht (a) einkoppelt und durch Leitung in der Schicht (a) zu benachbarten Bereichen auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur geführt wird.
71. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 - 70, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) ausreichend hoch ist zum Schalten der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) für ein in der Schicht (a) geführtes Lichtsignal.
72. Verfahren nach Anspruch 71, dadurch gekennzeichnet, dass die Schaltung der Transmissionseigenschaften der Gitterstruktur (c) mittels eines von ausserhalb der Schicht (a) auf besagte Gitterstruktur eingestrahlten Anregungslichts möglich ist.
73. Verfahren nach einem der Ansprüche 71 - 72, dadurch gekennzeichnet, dass besagte Gitterstruktur (c) als "Bragg-Grating" ausgebildet ist und die Schaltfunktion auf dem Wechsel der Gitterfunktion von Transmission in Reflexion eines in der Schicht (a) geführten

Lichtsignals aufgrund einer durch die verstärkte Anregungslichtintensität in der Schicht (a) im Bereich der Gitterstruktur hervorgerufenen Änderung des optischen Brechungsindex beruht.

74. Verfahren nach einem der Ansprüche 71 – 73, dadurch gekennzeichnet dass ein erstes Anregungslicht als Signallight in Form eines zeitlichen Pulses oder kontinuierlich über eine erste Gitterstruktur (c) in die Schicht (a) eingekoppelt und in dieser geführt wird, bis besagtes eingekoppeltes, geführtes Signallight auf den Bereich einer weiteren in der Schicht (a) strukturierten Gitterstruktur (c') mit gleicher oder unterschiedlicher Gitterperiode wie die besagte erste Gitterstruktur (c) trifft, über welche ein von aussen eingestrahktes Anregungslicht als Schaltlicht in Form eines zeitlichen Pulses oder kontinuierlich in die Schicht (a) eingekoppelt wird und durch die dabei erfolgende Verstärkung dieses Schaltlichts um mindestens einen Faktor 100 auf der Schicht (a) und in der Schicht (a), zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c'), im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts, der Brechungsindex der Schicht (a) aufgrund einer hohen Nichtlinearität dritter Ordnung zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c') verändert wird, so dass die Funktionsweise besagter Gitterstruktur (c') von einer Transmission in eine Reflexion besagten Signallichts verändert wird.
75. Verfahren zum Lumineszenznachweis eines oder mehrerer Analyten in einer oder mehreren Proben auf einem oder mehreren Messbereichen auf einer Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 28 – 32 zur Bestimmung einer oder mehrerer Lumineszenzen von einem Messbereich oder von einem Array aus mindestens zwei oder mehr, räumlich getrennten Messbereichen (d) oder mindestens zwei oder mehr räumlich getrennten Segmenten (d'), in die mehrere Messbereiche zusammengefasst sind, auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) auf eine in der Schicht (a) modulierte Gitterstruktur (c) der Gitter-Wellenleiter-Struktur eingestrahkten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.

76. Verfahren nach Anspruch 75, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) um mindestens einen Faktor 1 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
77. Verfahren nach Anspruch 75, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 10 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
78. Verfahren nach Anspruch 75, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität eines unter dem Resonanzwinkel zur Einkopplung in die Schicht (a) eingestrahlten Anregungslichts auf der Schicht (a) und in der Schicht (a) zumindest im Bereich der Gitterstruktur (c) um mindestens einen Faktor 100 000 verstärkt wird im Vergleich zur Intensität dieses Anregungslichts auf einer Substratoberfläche ohne Einkopplung des Anregungslichts.
79. Verfahren nach einem der Ansprüche 71 – 78, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) ausreichend hoch ist, um ein auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliches Molekül mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.
80. Verfahren nach Anspruch 79, dadurch gekennzeichnet, dass die Intensität des Anregungslichts auf der Schicht (a) gleichzeitig auf einer Fläche von mindestens 1 mm² auf besagter Gitter-Wellenleiter-Struktur ausreichend hoch ist, um auf der Oberfläche der Schicht (a) oder in einem Abstand von weniger als 200 nm zur Schicht (a) befindliche Moleküle mittels 2-Photonen-Absorption zur Lumineszenz anzuregen.
81. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 - 80, dadurch gekennzeichnet, dass (1) die isotrop abgestrahlte Lumineszenz oder (2) in die optisch transparente Schicht (a) eingekoppelte und über Gitterstrukturen (c) ausgekoppelte Lumineszenz oder Lumineszenzen beider Anteile (1) und (2) gleichzeitig gemessen werden.

82. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 - 81, dadurch gekennzeichnet, dass zur Erzeugung der Lumineszenz ein Lumineszenzfarbstoff oder lumineszentes Nanopartikel als Lumineszenzlabel verwendet wird, das bei einer Wellenlänge zwischen 200 nm und 1100 nm angeregt werden kann.
83. Verfahren nach Anspruch 82, dadurch gekennzeichnet, dass besagtes Lumineszenzlabel mittels 2-Photonen-Absorption angeregt wird.
84. Verfahren nach Anspruch 83, dadurch gekennzeichnet, dass besagtes Lumineszenzlabel durch 2-Photonen-Absorption eines Anregungslichts im Sichtbaren oder nahen Infraroten zu einer ultravioioletten oder blauen Lumineszenz angeregt wird.
85. Verfahren nach einem der Ansprüche 82 – 84, dadurch gekennzeichnet, dass das Lumineszenzlabel an den Analyten oder in einem kompetitiven Assay an einen Analog des Analyten oder in einem mehrstufigen Assay an einen der Bindungspartner der immobilisierten biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen oder an die biologischen oder biochemischen oder synthetischen Erkennungselementen gebunden ist.
86. Verfahren nach einem der Ansprüche 82 – 85, dadurch gekennzeichnet, dass ein zweites oder noch weitere Lumineszenzlabel mit gleicher oder unterschiedlicher Anregungswellenlänge wie das erste Lumineszenzlabel und gleicher oder unterschiedlicher Emissionswellenlänge verwendet werden
87. Verfahren nach Anspruch 86, dadurch gekennzeichnet, dass das zweite oder noch weitere Lumineszenzlabel bei der gleichen Wellenlänge wie der erste Lumineszenzfarbstoff angeregt werden kann, aber bei anderen Wellenlängen emittieren.
88. Verfahren nach Anspruch 86, dadurch gekennzeichnet, dass die Anregungsspektren und Emissionsspektren der eingesetzten Lumineszenzfarbstoffe nur wenig oder gar nicht überlappen.

89. Verfahren nach Anspruch 86, dadurch gekennzeichnet, dass zum Nachweis des Analyten Ladungs- oder optischer Energietransfer von einem als Donor dienenden ersten Lumineszenzfarbstoff zu einem als Akzeptor dienenden zweiten Lumineszenzfarbstoff verwendet wird.
90. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 – 89, dadurch gekennzeichnet, dass die einen oder mehreren Lumineszenzen und / oder Bestimmungen von Lichtsignalen bei der Anregungswellenlänge polarisationsselektiv vorgenommen werden, wobei vorzugsweise die einen oder mehreren Lumineszenzen bei einer anderen Polarisation als der des Anregungslichts gemessen werden.
91. Verfahren nach einem der Ansprüche 61– 90, dadurch gekennzeichnet, dass dass infolge der hohen Verstärkung eines eingestrahlten Anregungslichts, auf der Schicht (a) und in der Schicht (a), an der Oberfläche der Schicht (a) oder innerhalb eines Abstandes von weniger als 200 nm von der Schicht (a) befindliche Moleküle innerhalb dieses Abstandes gefangen gehalten werden, indem die oberflächennahe hohe Anregungsintensität und deren ansteigender Gradient in Richtung der Oberfläche auf diese Moleküle den Effekt einer „optischen Pinzette“ („optical tweezers“) ausübt.
92. Verfahren nach einem der Ansprüche 61 – 91 zur gleichzeitigen oder sequentiellen, quantitativen oder qualitativen Bestimmung eines oder mehrerer Analyten aus der Gruppe von Antikörpern oder Antigenen, Rezeptoren oder Liganden, Chelatoren oder “Histidin-tag-Komponenten”, Oligonukleotiden, DNA- oder RNA-Strängen, DNA- oder RNA-Analoga, Enzymen, Enzymcofaktoren oder Inhibitoren, Lektinen und Kohlehydraten.
93. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 61 – 92, dadurch gekennzeichnet, dass die zu untersuchenden Proben natürlich vorkommende Körperflüssigkeiten wie Blut, Serum, Plasma, Lymphe oder Urin oder Eigelb oder optisch trübe Flüssigkeiten oder Oberflächenwasser oder Boden- oder Pflanzenextrakte oder Bio- oder Syntheseprozessbrühen oder aus biologischen Gewebeteilen entnommen sind.
94. Verwendung eines Verfahrens nach mindestens einem der Ansprüche 61 – 93 zu quantitativen oder qualitativen Analysen zur Bestimmung chemischer, biochemischer oder

biologischer Analyten in Screeningverfahren in der Pharmaforschung, der Kombinatorischen Chemie, der Klinischen und Präklinischen Entwicklung, zu Echtzeitbindungsstudien und zur Bestimmung kinetischer Parameter im Affinitätsscreening und in der Forschung, zu qualitativen und quantitativen Analytbestimmungen, insbesondere für die DNA- und RNA-Analytik, für die Erstellung von Toxizitätsstudien sowie für die Bestimmung von Expressionsprofilen sowie zum Nachweis von Antikörpern, Antigenen, Pathogenen oder Bakterien in der pharmazeutischen Produktentwicklung und -forschung, der Human- und Veterinärdiagnostik, der Agrochemischen Produktentwicklung und -forschung, der symptomatischen und präsymptomatischen Pflanzendiagnostik, zur Patientenstratifikation in der pharmazeutischen Produktentwicklung und für die therapeutische Medikamentenauswahl, zum Nachweis von Pathogenen, Schadstoffen und Erregern, insbesondere von Salmonellen, Prionen und Bakterien, in der Lebensmittel- und Umweltanalytik.

95. Verwendung einer Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 32 und / oder eines optischen Systems nach einem der Ansprüche 30 – 60 und / oder eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 61 – 93 in der nichtlinearen Optik oder in der Telekommunikation oder der Nachrichtentechnik.
96. Verwendung einer Gitter-Wellenleiter-Struktur nach einem der Ansprüche 1 – 32 und / oder eines optischen Systems nach einem der Ansprüche 33 – 60 und / oder eines Verfahrens nach einem der Ansprüche 61 – 93 für oberflächengebundene Untersuchungen, welche den Einsatz sehr hoher Anregungslichtintensitäten und / oder Anregungsdauern erfordern, wie beispielsweise Studien zur Photostabilität von Materialien, photokatalytische Prozesse etc.

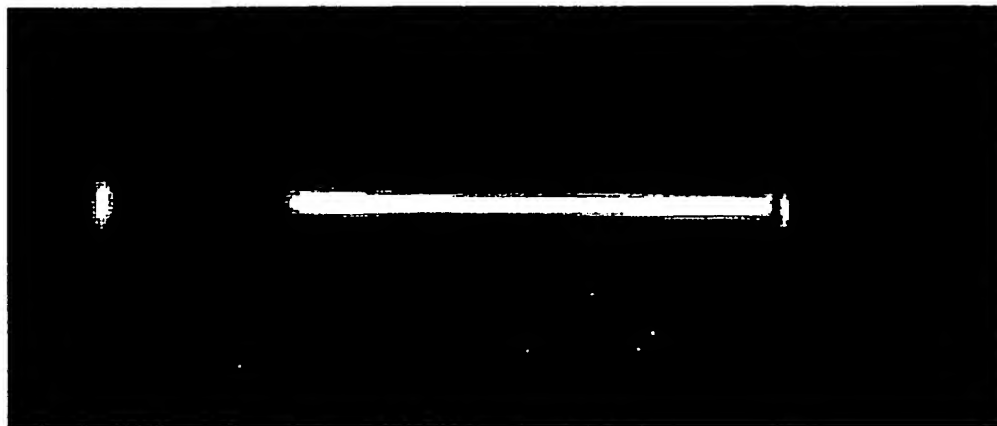


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No
PCT/EP 01/03936

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 G01N21/77 G01N21/55 G01N21/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 0 959 343 A (SUISSE ELECTRONIQUE MICROTECH) 24 November 1999 (1999-11-24) column 4, line 30 -column 5, line 58 column 9, line 23 -column 10, line 7; figures 2,8,11 ---	1,33,61, 75,94 10,14, 17,19,28
Y A	WO 99 63326 A (MORGAN CHRISTOPHER GRANT ;PHOTONIC RESEARCH SYSTEMS LIM (GB)) 9 December 1999 (1999-12-09) page 3, paragraph 3 -page 6, paragraph 2; figures 1A,1B ---	1,33,61, 75,94 5,11
Y	WO 99 47705 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); ABEL ANDREAS (CH);) 23 September 1999 (1999-09-23) page 2, line 34 -page 7, line 29 --- -/--	1,33,61, 75,94

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 2001

Date of mailing of the international search report

13/08/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stuebner, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 01/03936

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 20848 A (MARCONI ELECTRONIC SYST LTD ;SHEARD STEPHEN JOHN (GB); BUTLER THOM) 13 April 2000 (2000-04-13) page 5, paragraph 5 -page 7, paragraph 2; figures 1,2,5 -----	1,33,61, 94
Y	I. GRYCZYNSKI ET AL.: "Two-photon excitation by evanescent wave from total internal reflection" ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, vol. 247, no. 1, 1997, pages 69-76, XP001008562 page 71, column 1, line 3 -page 72, column 1, paragraph 2 page 74, column 1 -column 2 -----	1,33,61, 75
Y	WO 95 33197 A (CIBA GEIGY AG ;DUVENECK GERT L (DE); NEUSCHAEFER DIETER (CH); EHRA) 7 December 1995 (1995-12-07) cited in the application page 4, paragraph 6 -page 5, paragraph 5; figures 1,2 -----	1,33,61, 75,94
A	US 4 815 843 A (TIEFENTHALER KURT ET AL) 28 March 1989 (1989-03-28) column 6, line 21 - line 44; figure 2 -----	1,33,61, 94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 01/03936

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0959343 A	24-11-1999	FR 2778986 A	26-11-1999
WO 9963326 A	09-12-1999	AU 4152999 A	20-12-1999
WO 9947705 A	23-09-1999	AU 3414599 A	11-10-1999
		EP 1064406 A	03-01-2001
WO 0020848 A	13-04-2000	GB 2342440 A	12-04-2000
		AU 6110099 A	26-04-2000
		EP 1117988 A	25-07-2001
WO 9533197 A	07-12-1995	AT 172300 T	15-10-1998
		AU 2317995 A	21-12-1995
		AU 689604 B	02-04-1998
		AU 2734695 A	21-12-1995
		CA 2190362 A	07-12-1995
		CN 1149335 A	07-05-1997
		CN 1149336 A	07-05-1997
		CZ 9603471 A	11-06-1997
		CZ 9603472 A	12-03-1997
		DE 69505370 D	19-11-1998
		DE 69505370 T	01-04-1999
		EP 0759159 A	26-02-1997
		EP 0760944 A	12-03-1997
		FI 964664 A	24-01-1997
		FI 964684 A	27-01-1997
		HU 76407 A	28-08-1997
		HU 76406 A	28-08-1997
		WO 9533198 A	07-12-1995
		JP 10501616 T	10-02-1998
		JP 10501617 T	10-02-1998
		PL 317379 A	01-04-1997
		PL 317402 A	14-04-1997
		SK 151296 A	09-07-1997
		SK 151396 A	09-07-1997
		US 5959292 A	28-09-1999
		US 5822472 A	13-10-1998
		ZA 9504325 A	27-11-1995
		ZA 9504327 A	27-11-1995
US 4815843 A	28-03-1989	CH 670521 A	15-06-1989
		CH 669050 A	15-02-1989
		AU 5815886 A	24-12-1986
		WO 8607149 A	04-12-1986
		DE 3680999 A	26-09-1991
		DE 3680999 D	26-09-1991
		EP 0226604 A	01-07-1987
		JP 6027703 B	13-04-1994
		JP 62503053 T	03-12-1987
		US 5071248 A	10-12-1991

A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 G01N21/77 G01N21/55 G01N21/64

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y A	EP 0 959 343 A (SUISSE ELECTRONIQUE MICROTECH) 24. November 1999 (1999-11-24) Spalte 4, Zeile 30 -Spalte 5, Zeile 58 Spalte 9, Zeile 23 -Spalte 10, Zeile 7; Abbildungen 2,8,11 ---	1,33,61, 75,94 10,14, 17,19,28
Y A	WO 99 63326 A (MORGAN CHRISTOPHER GRANT ;PHOTONIC RESEARCH SYSTEMS LIMI (GB)) 9. Dezember 1999 (1999-12-09) Seite 3, Absatz 3 -Seite 6, Absatz 2; Abbildungen 1A,1B ---	1,33,61, 75,94 5,11
Y	WO 99 47705 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); ABEL ANDREAS (CH);) 23. September 1999 (1999-09-23) Seite 2, Zeile 34 -Seite 7, Zeile 29 --- -/-	1,33,61, 75,94

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Juli 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

13/08/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stuebner, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 00 20848 A (MARCONI ELECTRONIC SYST LTD ;SHEARD STEPHEN JOHN (GB); BUTLER THOM) 13. April 2000 (2000-04-13) Seite 5, Absatz 5 -Seite 7, Absatz 2; Abbildungen 1,2,5 ----	1,33,61, 94
Y	I. GRYCZYNSKI ET AL.: "Two-photon excitation by evanescent wave from total internal reflection" ANALYTICAL BIOCHEMISTRY, Bd. 247, Nr. 1, 1997, Seiten 69-76, XP001008562 Seite 71, Spalte 1, Zeile 3 -Seite 72, Spalte 1, Absatz 2 Seite 74, Spalte 1 -Spalte 2 ----	1,33,61, 75
Y	WO 95 33197 A (CIBA GEIGY AG ;DUVENECK GERT L (DE); NEUSCHAEFER DIETER (CH); EHRA) 7. Dezember 1995 (1995-12-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Absatz 6 -Seite 5, Absatz 5; Abbildungen 1,2 ----	1,33,61, 75,94
A	US 4 815 843 A (TIEFENTHALER KURT ET AL) 28. März 1989 (1989-03-28) Spalte 6, Zeile 21 - Zeile 44; Abbildung 2 -----	1,33,61, 94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 01/03936

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0959343	A	24-11-1999	FR	2778986 A	26-11-1999
WO 9963326	A	09-12-1999	AU	4152999 A	20-12-1999
WO 9947705	A	23-09-1999	AU	3414599 A	11-10-1999
			EP	1064406 A	03-01-2001
WO 0020848	A	13-04-2000	GB	2342440 A	12-04-2000
			AU	6110099 A	26-04-2000
			EP	1117988 A	25-07-2001
WO 9533197	A	07-12-1995	AT	172300 T	15-10-1998
			AU	2317995 A	21-12-1995
			AU	689604 B	02-04-1998
			AU	2734695 A	21-12-1995
			CA	2190362 A	07-12-1995
			CN	1149335 A	07-05-1997
			CN	1149336 A	07-05-1997
			CZ	9603471 A	11-06-1997
			CZ	9603472 A	12-03-1997
			DE	69505370 D	19-11-1998
			DE	69505370 T	01-04-1999
			EP	0759159 A	26-02-1997
			EP	0760944 A	12-03-1997
			FI	964664 A	24-01-1997
			FI	964684 A	27-01-1997
			HU	76407 A	28-08-1997
			HU	76406 A	28-08-1997
			WO	9533198 A	07-12-1995
			JP	10501616 T	10-02-1998
			JP	10501617 T	10-02-1998
			PL	317379 A	01-04-1997
			PL	317402 A	14-04-1997
			SK	151296 A	09-07-1997
			SK	151396 A	09-07-1997
			US	5959292 A	28-09-1999
			US	5822472 A	13-10-1998
			ZA	9504325 A	27-11-1995
			ZA	9504327 A	27-11-1995
US 4815843	A	28-03-1989	CH	670521 A	15-06-1989
			CH	669050 A	15-02-1989
			AU	5815886 A	24-12-1986
			WO	8607149 A	04-12-1986
			DE	3680999 A	26-09-1991
			DE	3680999 D	26-09-1991
			EP	0226604 A	01-07-1987
			JP	6027703 B	13-04-1994
			JP	62503053 T	03-12-1987
			US	5071248 A	10-12-1991